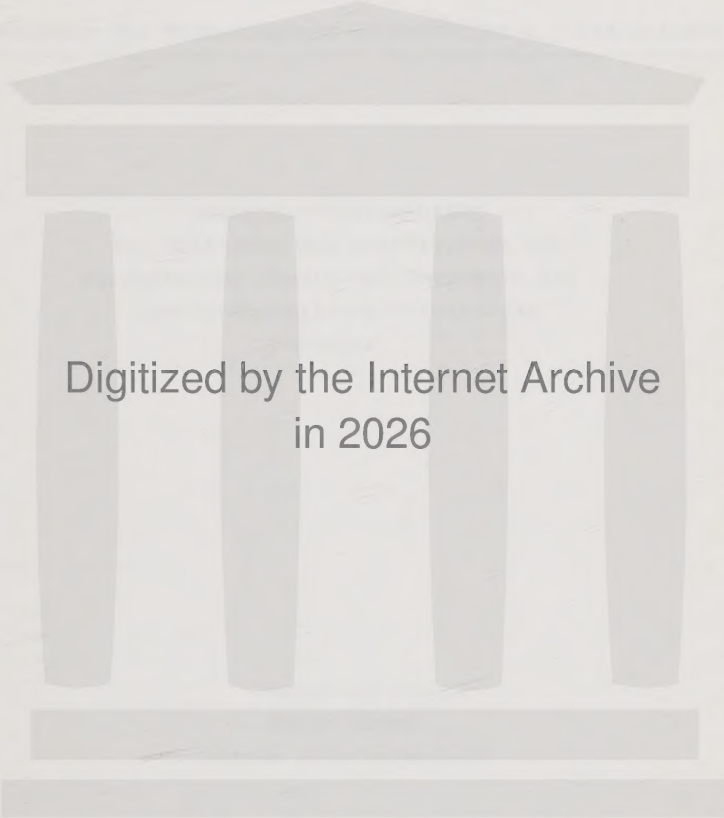


**DARSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN
AROMATISCHER N,N-DIACYLAMINE**

Peter Mamos

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551911_0004

DARSTELLUNG UND EIGENSCHAFTEN AROMATISCHER N,N-DIACYLAMINE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades des
Fachbereichs Chemie und Pharmazie der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Peter Mamos
Patras / Griechenland

München 1974



1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Dannenberg
2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Gompper

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Februar 1975

Die vorliegende Arbeit wurde im Max-Planck-Institut für Biochemie in München und Martinsried (bei München) in der Abteilung von Herrn Professor Dr. H. Dannenberg und unter seiner Leitung vom Frühjahr 1971 bis Sommer 1974 durchgeführt.

Meinem Lehrer, Professor Dr. H. Dannenberg, gilt mein ganz besonderer Dank für seine laufende Unterstützung, für wertvolle Anregungen, die er mir für diese Arbeit gab, und für seine stete Hilfsbereitschaft.

Herrn Dr. H.J. Gross danke ich für seine Anregungen und wertvolle Diskussionen. Herrn Dozent Dr. W. Schäfer, Herrn Dozent Dr. J. Sonnenbichler und Herrn Dr. H.-W. Güttel danke ich für die Diskussion der Massenspektren, NMR-Spektren bzw. IR-Spektren.

Den Damen E. Seifert, G. Schild, L. Schellong und I. Buhrow bin ich zu Dank verpflichtet für die Aufnahme von UV-, IR-, NMR- und Massenspektren.

Herrn Professor Dr. Dr. H. Marquardt, Forstbotanisches Institut der Universität Freiburg i. Br., danke ich für die Durchführung biologischer Versuche.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung und Problemstellung	1
Literatur zur Darstellung von N,N-Diacetyl-aminen	5
Darstellung aromatischer N,N-Diacetylamine	7
Literatur zur Darstellung "gemischter N,N-Diacyl-amine" und "höherer N,N-Diacylamine"	19
Darstellung "gemischter und höherer aromatischer N,N-Diacylamine"	19
Spektroskopische Untersuchungen aromatischer N,N-Diacylamine	32
Spektroskopische Untersuchungen der N-Acyl-N-trimethylsilyl-aniline	39
Eigenschaften der aromatischen N,N-Diacylamine	40
1. Hydrolysegeschwindigkeit von	
a) N,N-Diacetyl- und N,N-Dipropionyl-anilin	48
b) N,N-Diacyl-anilinen mit verschiedenen Acylresten	50
c) N,N-Diacetyl-aminen in Abhängigkeit von Aromaten	50
2. Hydrolyse von N,N-Diacyl-anilinen mit verschiedenen Acylresten	52
3. Halbwertszeiten der Acetylierung von aliphatischen Aminen	53
Aromatische N,N-Diacylamine bei Friedel-Crafts-Reaktionen	56

Eigenschaften der Zinntetrachlorid-Komplexe aromatischer N,N-Diacylamine	61
Biologische Untersuchungen einiger aromatischer N,N-Diacetylamine	70
Beschreibung der Versuche	71
Zusammenfassung	89
Literatur	92

Einleitung und Problemstellung

Seit der Entdeckung der krebserzeugenden Wirkung einer reinen Verbindung, des polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffs 1,2,5,6-Dibezanthracen (Abb. V,1), im Jahre 1930 (1) sind bis heute über 800 Verbindungen mit diesen Eigenschaften gefunden worden. Sie verteilen sich im wesentlichen in Bezug auf Struktur oder chemische Reaktionsfähigkeit auf folgende Verbindungsklassen (in der Reihenfolge ihrer Auffindung):

- Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe
- Aromatische Amine (und Azoverbindungen)
- Alkylierende Verbindungen
- Nitrosamine
- Nitrosamide

Bis zu Beginn der 60er Jahre bestanden diese verschiedenen Typen nebeneinander, ohne daß ihnen eine gemeinsame chemische Reaktionsfähigkeit oder ein übergeordneter gemeinsamer Mechanismus der krebserzeugenden Wirkung zugeordnet werden konnte. In den letzten Jahren beginnt sich aber ein alle Typen verbindendes Bild abzuzeichnen: sie sind als solche elektrophil reagierende Verbindungen oder sie werden im Stoffwechsel in elektrophile Produkte umgewandelt, die mit nucleophilen Gruppen von Nukleinsäuren und Proteinen in der Zelle reagieren (2). Insbesondere der Reaktion mit Desoxyribonukleinsäuren (DNA), den Trägern der Erbinformation, wird dabei eine in Bezug auf die Umwandlung von Normalzelle in Krebszelle grundlegende Rolle zugesprochen (molekularbiologische Grundlage der Mutationshypothese der Krebsentstehung (2,3)).

Im Folgenden seien Beispiele für die verschiedenen Typen krebserzeugender Verbindungen angeführt:

I. Alkylierende Verbindungen. Sie bewirken eine direkte Alkylierung des Guanins in Nukleinsäuren, wie zuerst beim Schwefelmustard (Lost, Abb. I,1) gezeigt wurde (4) und später besonders eingehend beim β -Propiolacton (2) untersucht worden ist (5).

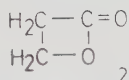
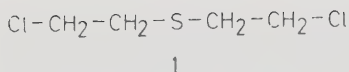


Abb. I: Alkylierende Verbindungen

II. Nitrosamine. Dimethylnitrosamin (Abb. II,1) kann als solches nicht mit Nukleinsäuren reagieren, erst benötigt es eine Umwandlung im Stoffwechsel und zwar wird durch eine Hydroxylase eine Hydroxylgruppe in eine der beiden Methylgruppen eingeführt (6,7). Das Zwischenprodukt 2 kann dann in einem cyclischen Prozess (8), wie in Abb. II angegeben, zerfallen und das dabei entstehende Methyl-Kation z.B. Nukleinsäuren (Guanin) methylieren.

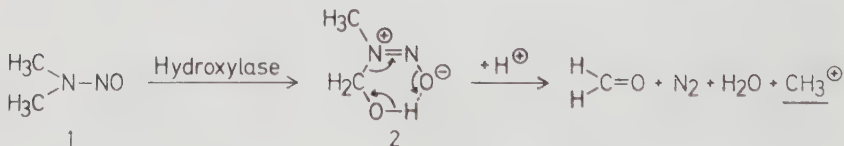


Abb. II: Dimethylnitrosamin

III. Nitrosamide. Acyl-alkyl-nitrosamide, wie N-Methyl-N-Nitrosourethan (Abb. III,1) bedürfen keiner Hydroxylierung im Stoffwechsel (7,9), sie bilden nach Heterolyse ein Zwischenprodukt 2 (8), das in einer cyclischen Reaktion (s. Abb. III) zerfallen kann, wobei das dabei entstehende Methyl-Kation z.B. Nukleinsäuren (Guanin) methylieren kann.

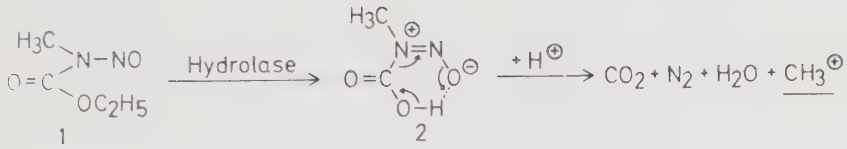


Abb. III: N-Methyl-N-nitroso-urethan

IV. Aromatische Amine. Dieser Typ wie 2-Acetamino-fluoren (Abb. IV,1) benötigt zum Übergang in das eigentliche (ultimale) Carcinogen, welches mit Nukleinsäuren reagiert, eine zweifache Umwandlung im Stoffwechsel (2,10). Im ersten Schritt erfolgt eine enzymatische N-Hydroxylierung (2; proximales Carcinogen; derartige Verbindungen können als solche bei neutralem pH noch nicht mit Nukleinsäuren reagieren), im zweiten Schritt soll eine Veresterung der N-Hydroxygruppe vor sich gehen. Gewisse Ester der N-Hydroxy-Verbindungen (ultimale Carcinogene) reagieren als solche bereits bei neutralem pH mit Nukleinsäuren (Guanin), wobei der in Abb. IV,3 gekennzeichnete elektrophile Rest übertragen wird. Im Stoffwechsel wird vor allem die Veresterung der N-Hydroxy-Verbindung 2 durch eine Sulfotransferase zum Schwefelsäureester diskutiert (2).

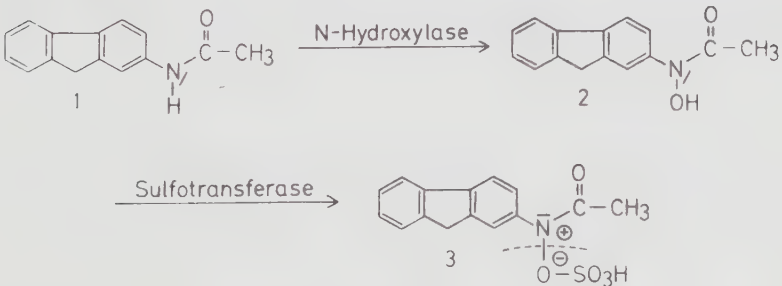


Abb. IV: 2-Acetamino-fluoren.

V. Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe. Auch bei diesem Typ, wie 1,2,5,6-Dibenzanthracen (Abb. V,1), zeichnet sich in allerletzter Zeit ab, daß sie im Stoffwechsel erst in die ultimalen Carcinogene umgewandelt werden müssen. In diesem Fall soll ein unter Einwirkung einer Epoxidase entstehendes Epoxid (2) das eigentliche Carcinogen sein, das elektrophil wie die alkylierenden Verbindungen (I) mit Nukleinsäuren reagiert (11-13).

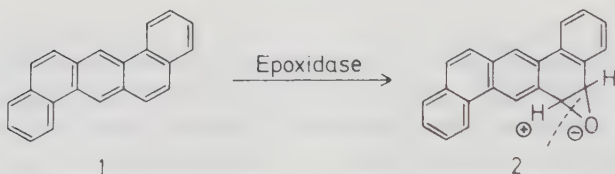
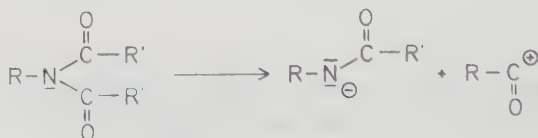


Abb. V: 1,2,5,6-Dibenz-anthracen.

Die angeführten Beispiele der verschiedenen Typen krebserzeugender Verbindungen zeigen die Bedeutung der elektrophilen Reaktionsweise dieser Stoffe als solche oder von bestimmten ihrer enzymatischen Umwandlungsprodukte. Nicht bekannt ist bisher, ob auch Verbindungen, welche leicht Acyl-Kationen abspalten und auf nucleophile Partner übertragen können, krebserzeugend wirken können. Zu derartigen Stoffen könnten N,N-Diacylamine gehören, die nach folgendem Mechanismus reagieren können:



Derartige Verbindungen sind bisher noch wenig dargestellt und auf biologische Wirkungen untersucht worden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, aromatische N,N-Diacylamine herzustellen und ihre Reaktion mit nucleophilen Partnern zu untersuchen.

Literatur zur Darstellung von N,N-Diacetylaminen

N,N-Diacetylamine können auf verschiedenem Wege dargestellt werden.

1. Die gebräuchlichste Methode ist die Umsetzung entsprechender Amine oder Acetamine mit Acetylchlorid oder Acetanhydrid:



Abgesehen von gelegentlichen Befunden über die Bildung von Diacetylderivaten von Aminen (Literaturzusammenfassung, s. (14)) beschrieb P. Key (15) (1893) die Bildung von N,N-Diacetyl-anilin und o- und p-N,N-Diacetyl-toluidin bei mehrstündigem Erhitzen der entsprechenden Monoacetylamine mit Acetylchlorid auf 170-180°. A. Bistraycki und F. Ulfers (16) stellten N,N-Diacetyl-anilin durch Erhitzen von Acetanilid mit Acetanhydrid im Bombenrohr auf 205-210° dar. Diese Methode oder lediglich Kochen mit Acetanhydrid unter Rückfluß wurde je nach Reaktionsfähigkeit auf die Diacetylierung von Brom- und Nitro-anilinen und p-Toluidinen ausgedehnt (14). Später wurde vor allem lang dauerndes Rückflußkochen mit Acetanhydrid angewendet (N,N-Diacetyl-Verbindungen von Anilin, o- und p-Toluidin, α - und β -Naphthalin, Dibrom-anilin (17), Jodanilin (18). Anilin und Chlor-, Brom-, Jod-, Nitro-anilinen (19), Aminoacridinen (20), Aminopyridinen (21), N,N-Diacetyläthylendiamin (22), Isopropylamin und Cyclohexylamine (23), aliphatische und cycloaliphatische Amine (21)). Als zweckmäßig wurde auch ein Zusatz von wasserfreiem Natriumacetat (21,24) oder Pyridin gefunden (56).

Bei der Umsetzung mit Acetanhydrid zeigte sich, daß ortho-substituierte Aniline (Brom-, Nitro- oder Methylgruppe) leichter reagieren als entsprechende para-substituierte Verbindungen, die

bromierten Aniline leichter als die nitrierten (14,17). Bei aliphatischen und cyclo-aliphatischen primären Aminen ist der Substitutionsgrad des α -C-Atoms bestimmend für das Ausmaß der Acetylierung, wenn gleiche Reaktionszeiten gewählt werden. Amine des Types RCH_2-NH_2 liefern bei 20-stündigem Kochen mit Acetanhydrid unter Zusatz von wasserfreiem Natriumacetat ausschließlich Diacetyl-Verbindungen; Amine vom Typ $RR'CH-NH_2$ ergeben ein Gemisch der Diacetyl- und der Monoacetyl-Verbindungen, während aus Aminen des Typs $RR'R''C-NH_2$ nur Monoacetylamine entstehen (21).

2. P. Key (25) (1893) hatte gleichzeitig mit der Darstellung von N,N-Diacetylanilin durch Umsetzung von Acetanilid mit Acetylchlorid (s.o.) noch eine weitere Darstellungsmethode angegeben: die Umsetzung von Phenylsenföl mit Acetanhydrid (6-8-stündiges Kochen unter Rückfluß bei einer Badtemperatur von 180-200°):



Aus analogen Senfölen wurden Diacetylallylamin und Diacetyl-p-Toluidin erhalten.

3. Einen anderen Weg zur Darstellung von N,N-Diacetylaminen schlug C. Blacher (26) (1895) ein: er setzte eine Suspension des Natriumsalzes von Acetanilid in Xylol mit der äquivalenten Menge Acetanhydrid um, wobei N,N-Diacetylanilin entstand.

H.L. Wheeler (27) verwendete anstelle der Na-Verbindungen Silber- oder Quecksilber-Salze von Säureamiden und setzte diese mit Säurechloriden um. Auf diesem Wege stellte er außer N,N-Diacetyl-anilin auch eine Reihe gemischter N,N-Diacetylaniline (s.u.) dar. In ähnlicher Richtung haben auch K. Heyns und W. Pyrus (28) gearbeitet: sie verwendeten die durch Einwirkung von Grignard-Verbindungen auf Säureamide sich bildenden Mg-Salze, die mit Säurechloriden umgesetzt wurden. So wurde aus Acetanilid nach Einwirkung von Äthyl-Mg-bromid und anschließender Reaktion mit Acetylchlorid Diacetylanilin erhalten (s. Beschreibung der Versuche, Methode 3).

Darstellung aromatischer N,N-Diacetylamine

In der Literatur sind im Bereich aromatischer N,N-Diacetyl-Verbindungen vor allem solche des Anilins und seiner Derivate und von Naphthylaminen beschrieben worden (s. vorstehende Literaturzusammenstellung). N,N-Diacetylamine höherer Aromaten sind gelegentlich dargestellt (5-Diacetylamino-acridin und Derivate (20) oder bei der Acetylierung von Aminen neben den Monoacetyl-Verbindungen erhalten worden (4-Diacetylaminobiphenyl (29)), aber nicht systematisch untersucht worden.

In dieser Arbeit wurden die in Abb. VII wiedergegebenen N,N-Diacetylamine dargestellt durch Kochen der entsprechenden Amine oder Acetamine mit Essigsäureanhydrid (17). Nach Angaben der Literatur soll ein Zusatz von wasserfreiem Natriumacetat (22,24) oder Pyridin (56) die Reaktion fördern.

An einem Beispiel wurde untersucht, inwieweit bei der Umsetzung von aromatischen Acetaminen mit Acetanhydrid die Geschwindigkeit der Reaktion durch Zusatz von Natriumacetat bzw. Pyridin beeinflusst wird. Dazu wurde die Umsetzung von Acetamino-1-naphthalin mit Acetanhydrid gewählt. Die Reaktion wurde UV-spektrophotometrisch verfolgt (UV-Spektrum s. Abb. IX).

Abb. VI zeigt das Ergebnis: Die Geschwindigkeit der Reaktion wurde durch Zusatz von Natriumacetat nicht verändert, durch Zusatz von Pyridin sogar etwas verlangsamt.

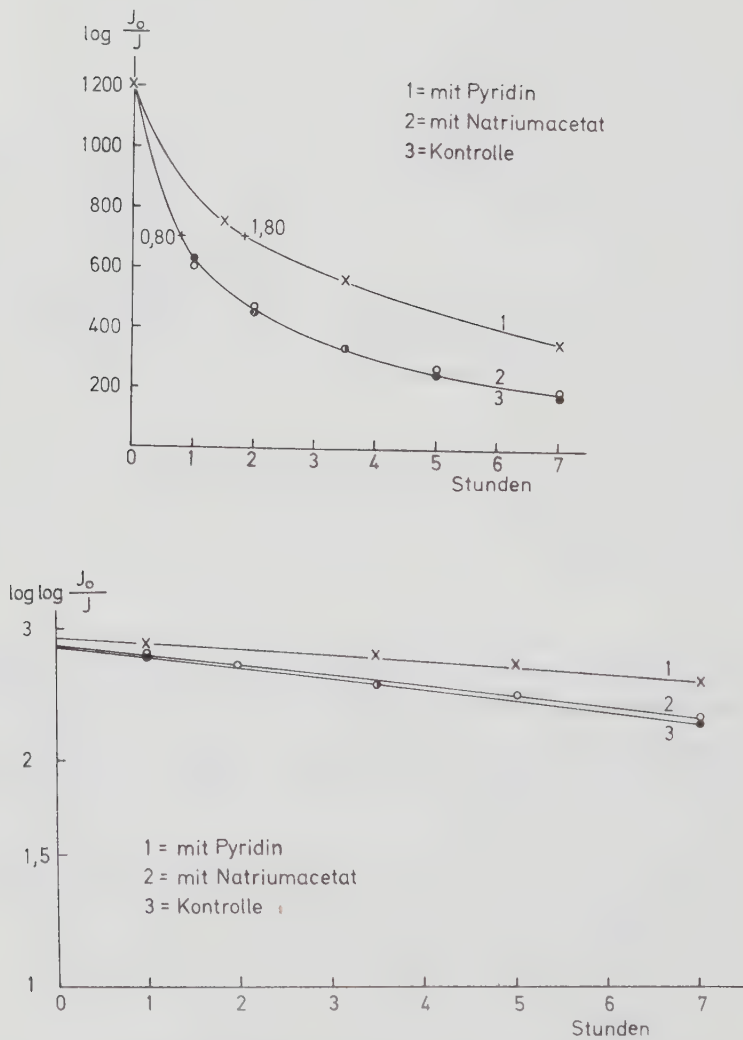
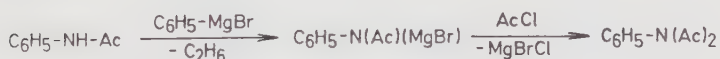


Abb. VI: UV-spektrophotometrische Verfolgung der Acetylierung von Acetamino-1-naphthalin durch Acetanhydrid zu N,N-Diacetyl-1-naphthylamin bei 80° C.

Die Ausbeuten an N,N-Diacetylamin lagen (nach Umkristallisieren aus Benzin) bei 70-80 % der Theorie. N,N-Diacetyl-anilin und N,N-Diacetyl-p-toluidin wurden darüber hinaus noch fraktioniert destilliert. Eine Reinigung durch Säulenchromatographie (Sili-kagel, Aluminiumoxyd neutral, basisch und sauer) mit verschiedenen Lösungsmitteln war nicht möglich, da in allen untersuchten Fällen eine teilweise Hydrolyse zur entsprechenden Monoacetamin-Verbindung eintrat. Besonders leicht bildeten sich die N,N-Diacetylamine der höheren Aromaten. Bei diesen ließ sich die Reaktion auch dünn-schichtchromatographisch gut verfolgen. Das war bei N,N-Diacetyl-anilin und -p-toluidin nicht der Fall, denn selbst reine Präparate (Gaschromatographie) zeigten in der DC noch zusätzlich Flecken der N-Monoacetyl-Verbindungen.

N,N-Diacetyl-anilin wurde auch nach der Methode von K. Heyns und W. Pyrus (28) durch Einwirkung von Acetylchlorid auf das MgBr-Salz von Acetanilid dargestellt (Ausbeute 45 % d.Th.).



In den Tabellen 1 und 2 sind die Daten der dargestellten aroma-tischen N,N-Diacetylamine, in den Tabellen 3 und 4 diejenigen der entsprechenden Monoacetamine zusammengestellt.

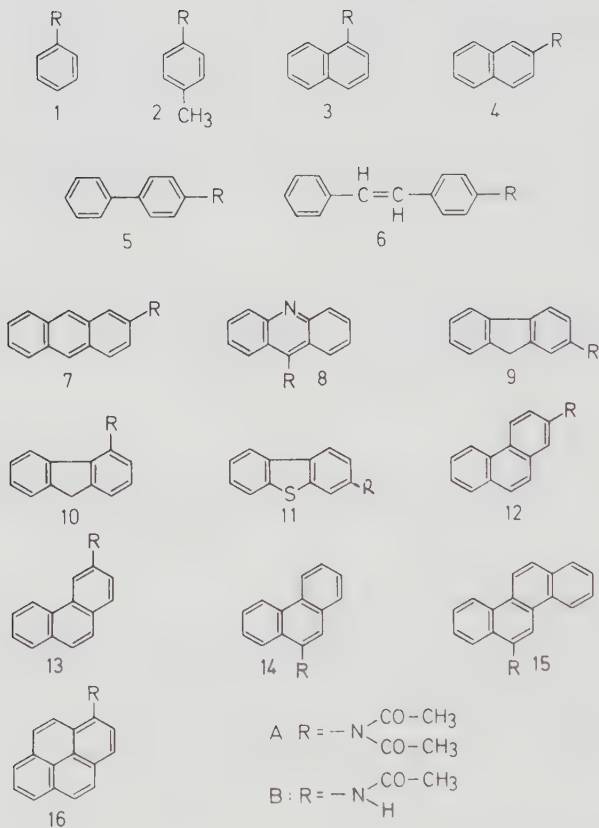


Abb. VII: Formeln der in den Tabellen 1-4 angeführten Dia-cetylamine (A) und Monoacetylamine (B).

Nr. (Abb. VII)	Diacetylammin von	Methode	Reaktions- dauer Tage	Schmp.	Zusammen- setzung	Mol- gew.	ber.	Analyse gef.
1A	Benzol	1,3	4 (bei 1)	34° Lit. (15): 37°	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂	177	-	
2A	p-Toluol	1	3	48° Lit. (17): 48°	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂	191	-	
3A	1-Naphthalin	2	1	126° Lit. (17): 130°	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂	277	-	
4A	2-Naphthalin	1	3	66,5° Lit. (17): 66,5°	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂	227	-	
5A	4-Diphenyl	2	4	115° Lit. (29): 120°	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂	253,2	C 75,83 H 5,95	C 75,84 H 5,80
6A	4-trans-Stilben	2	2	108°	C ₁₈ H ₁₇ NO ₂	279,2	C 77,35 H 6,09	C 75,81 H 6,06 78,58 6,82
7A	2-Anthracen	2	3	155°	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂	277,2	C 77,98 H 5,45	C 77,39 H 5,66
8A	5-Acridin	2	2	154° Lit. (2): 164°	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂	278,2	C 73,30 H 5,04	C 72,97 H 5,06
9A	2-Fluoren	2	2	130°	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂	265,2	C 76,92 H 5,70	C 77,44 H 6,16
10A	4-Fluoren	2	0,5	153°	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂	265,2	C 76,92 H 5,70	C 77,15 H 5,68

Tabelle 1: Dargestellte aromatische Diacetylamine.

Nr. (Abb. VII)	Diacetylamin von	Methode	Reaktions- dauer Tage	Schmp.	Zusammen- setzung	Mol- gew.	ber.	Analyse gef.
11A	2-Dibenzthiophen	2	1	133°	C ₁₆ H ₁₃ NO ₂ S	283,3	C 67,77 H 4,60	C 67,50 H 4,75
12A	2-Phenanthren	2	1	171°	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂	277,2	C 77,98 H 5,45	C 77,36 H 5,82
13A	3-Phenanthren	2	1	166°	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂	277,2	C 77,98 H 5,45	
14A	9-Phenanthren	2	0,5	195°	C ₁₈ H ₁₅ NO ₂	277,2	C 77,98 H 5,45	C 78,45 H 5,24
15A	6-Chrysen	2	2	216°	C ₂₂ H ₁₇ NO ₂	327,3	C 80,66 H 5,23	C 80,88 H 5,64
16A	1-Pyren	2	1	149°	C ₂₀ H ₁₅ NO ₂	301,3	C 79,65 H 4,97	C 78,96 H 4,81 79,70 4,80

Tabelle 1: Dargestellte aromatische Diacetylamine (Fortsetzung)

Nr.	R _F - Wert	UV-Spektren, Maxima ^{a)}	IR-Spektren ^{b)} C = O-Bande cm ⁻¹	NMR-Spektren ^{c)} CH ₃ -CO-Protonen δ-Werte, ppm	Massenspektren M ⁺ M ⁺ -42 M ⁺ -2x42
Abb. VII	Essigester	λ (nm)	ε		
1A	0,51	<215 C 257 264	- 520 380	1687/1715	2,28 177 135 93
2A	0,65	<220 C (262,5) (272)	-	1690/1700	2,28 191 149 107
3A	0,66	222,5 D 271,5 281,5 (292) 313 316,5	66500 6640 7750 5500 600 400	1710/1720	2,31 227 185 143
4A	0,66	224 C 247 267 276 313 331	84200 8140 5750 6000 280 150	1708	2,31 227 185 143
5A	0,54	254 D	21700	1699/1720	2,32 253 211 169

a) C: Cyclohexan
D: Dioxan
b) fest in KJ
c) in CDCl₃

Tabelle 2: Spektroskopische Daten der dargestellten aromatischen Diacetylamine.

Nr.	R _F - Wert	UV-Spektren, Maxima ^{a)}	IR-Spektren ^{b)} C = O-Bande cm ⁻¹	NMR-Spektren ^{c)} CH ₃ .CO-Protonen δ-Werte, ppm	Massenspektren			
Abb. VII	Essigester	λ (nm)	ε		M ⁺	M ⁺ -42	M ⁺ -2x42	
6A	0,51	285 D (310) (330)	40500 19600 16600	1700	2,32	279	237	195
7A	0,57	256 D (310) 324,5 340,5 358 376,5	182000 1400 2680 4610 6270 5180	1704	2,37	277	235	193
8A	0,46	251 D (324) 345 361,5 382	94600 3600 7100 10300 4400	1700	2,30	278	236	194
9A	0,52	266,5 D 289 301	23600 10100 12000	1690/1710	2,32	265	223	181
10A	0,48	259,5 D 264 287 298	18900 19700 8600 11800	1692	2,33	265	223	181
11A	0,58	265 D 287,5 313 326	14000 14800 3200 3300	1695	2,33	283	241	199

Tabelle 2: Spektroskopische Daten der dargestellten aromatischen Diacetylamine (Fortsetzung)

Nr.	R _F - Wert	UV-Spektren, Maxima ^{a)}	IR-Spektren ^{b)} C = O-Bande cm ⁻¹	NMR-Spektren ^{c)} CH ₃ -CO-Protonen δ-Werte, ppm	M ⁺	M ⁺ -42	M ⁺ -2x42
Abb. VII	Essigester	λ (nm)	ε				
12A	0,75	254 276 294 331,5 339,5 348	D 67500 18500 11900 460 310 400	1685/1718	2,35	277	235 193
13A	0,85	253 276 284 296 (310) 331,5 339 347,5	D 62000 15300 11300 14300 1670 320 290 240	1692/1713	2,36	277	235 193
14A	0,55	(247,5) 254 276 286 297,5	D 52500 65500 14500 12100 13600	1690	2,36	277	235 193
15A	0,57	261 270,5 299,5 312 326,5	D 76000 124000 12300 13600 14700	1711	2,39	327	185 143
16A	0,53	241,5 265 276 312 325,5 342	D 78500 39500 59500 18500 34100 49100	1690/1710	2,34	301	259 217

Tabelle 2: Spektroskopische Daten der dargestellten aromatischen Diacetylamine (Fortsetzung)

Nr. Abb. VII	Monoacetylamine von	Schmp	R _F - Wert Essigester	Mol- gew.	Massenspektrum M ⁺	M ⁺ -42
1B	Benzol	114 ^o	0,33	135,1	135	93
2B	p-Toluol	142-44 ^o	0,46	149,1	149	107
3B	1-Naphthalin	158 ^o	0,44	185,1	185	143
4B	2-Naphthalin	127 ^o	0,44	185,1	185	143
5B	4-Biphenyl	166 ^o	0,38	211,2	211	169
7B	2-Anthracen	240 ^o	0,38	235,2	235	193
8B	Acridin	260 ^o	0,20	236,2	236	194
9B	2-Fluoren	194 ^o	0,35	223,2	223	181
10B	4-Fluoren	203 ^o	0,48	223,2	223	181
11B	2-Dibenzthiophen	196 ^o	0,38	241,3	241	199
12B	2-Phenanthren	213 ^o	0,56	235,2	235	193
13B	3-Phenanthren	196 ^o	0,69	235,2	235	193
14B	9-Phenanthren	208 ^o	0,31	235,2	235	193
15B	6-Chrysen	287 ^o	0,34	285,3	285	243
16B	Pyren	>340 ^o	0,31	259,3	259	217

Tabelle 3: Daten der aromatischen Monoacetylamine
 von analogen dargestellten Diacetylaminen.

Nr. Abb. VII	UV-Spektren, Max. ^{a)} in λ (nm)			IR-Spektren (fest in KJ), cm^{-1} NH-Schwin- gungen			NMR-Spektren (CDCl_3) CH ₃ -CO-Protonen δ -Werte in ppm	
			ϵ		Amid I	Amid II		
1B	241 281	D	16200 630	3278	1664	1553	2,12	
2B	242 277 287	C	15000 1070 870	3300	1660	1530	2,14	
3B	223 292	D	55200 7300	3225	1650	1540	2,25	
4B	239,5 247 291,5 281	D	51300 46800 6740 7750	3290	1660	1555	2,18	
5B	275	D	27300	3215	1655	1527	2,18	
6B	234 318	D	14600 20600					
7B	260 267 277 322,5 338 355,5 372 393	D	70400 36300 78600 2240 3820 4670 4360 3690	3236	1658	1548/1564	2,25	
8B	252 (342) 359,5 383	D	10500 5500 8300 4300	3205	1652	1564	2,12	
9B	276 287 315	D	26300 27800 13900	3300	1660	1550	2,18	
10B	241 264 286 296,5	D	17600 21000 11300 9200	3195	1634	1522	2,30	

a) C: Cyclohexan
D: Dioxan

Tabelle 4: Spektroskopische Daten von aromatischen
Monoacetylaminen.

Nr. Abb. VII	UV-Spektren, Max. ^{a)} in			IR-Spektren (fest in KJ), cm ⁻¹			NMR-Spektren (CDCl ₃) CH ₃ -CO-Protonen δ-Werte in ppm
	λ		ε	NH-Schwin- gungen	Amid I	Amid II	
11B	240	D	47400	3390	1678	1580	2,22
	278		22100				
	300		21800				
12B	268	D	67800	3247	1658	1535	2,24
	293		22500				
	302,5		10800				
	337		1550				
	355		960				
13B	259,5	D	58500	3250	1660	1550	2,25
	279		21600				
	298		19600				
	310		18400				
	340		1140				
	357		990				
14B	256	D	50100	3250	1650	1535	2,24
	297,5		12300				
	(315)		6730				
15B	271	D	72400	3175	1640	1540	(unlöslich)
	326		13100				
16B	243	D	49300	3225	1645	1522	(unlöslich)
	(272)		21250				
	281		28800				
	342		25000				
	372		1960				

Tabelle 4: Spektroskopische Daten von aromatischen
Monoacetylaminen (Fortsetzung)

Literatur zur Darstellung "gemischter N,N-Diacylamine" und "höherer N,N-Diacylamine"

Zur Darstellung von N,N-Diacyl-Verbindungen aromatischer Amine, bei denen die Acylreste verschieden voneinander sind ("gemischte N,N-Diacylamine") oder bei denen die beiden Acylreste identisch aber verschieden von Acetyl sind ("höhere N,N-Diacylamine") sollten sich verschiedene in der Literatur angegebene Methoden verwenden lassen.

Gemischte N,N-Diacylamine:

Zu gemischten N,N-Diacylaminen sollten alle Methoden führen, bei denen Metallsalze von Amiden (Na-Salz nach C. Blacher (26), Silber- oder Quecksilbersalze nach H.L. Wheeler (27), Grignard-Verbindung nach F. Heyns und W. Pyrus (28) mit Säureanhydriden (26) oder Säurechloriden (27,28) umgesetzt werden, sofern die Acylreste des Amids und des Säurechlorids verschieden voneinander sind. Bei gleichen Acylresten, die aber verschieden von Acetyl sind, sollten danach auch "höhere Diacylamine" zugänglich sein.

In neuerer Zeit haben M. Sakakibara und M. Mutzsui (30) eine Methode zur Acylierung cyclischer Laktame veröffentlicht, bei welcher die Trimethylsilyl-Verbindung eines Amids mit einem Säurechlorid umgesetzt wird. Auch in diesem Falle sollten bei geeigneter Wahl von Säureamid und Säurechlorid "gemischte N,N-Diacylamine" und "höhere N,N-Diacylamine" von Aromaten zugänglich sein.

Ausschließlich zu "höherem N,N-Diacylamin" sollte die Methode von P. Key (25) führen, bei welcher Senföle mit Anhydriden umgesetzt werden. Von diesem Verfasser sind auf diesem Wege dargestellt worden: N,N-Dibenzoyl-anilin, N,N-Dipropionyl-anilin, N,N-Dibenzoyl-p-toluidin und Dipropionyl-p-toluidin.

Darstellung "gemischter und höherer N,N-Diacylamine"

Versuche, N-Acyl-acetanilide durch Umsetzung von Acetanilid mit überschüssigen Säurechloriden (Propionylchlorid, Benzoylchlorid, Phenacetylchlorid) oder mit den entsprechenden Säureanhydriden (ohne und mit Zusatz von Pyridin) bei der jeweiligen Siedetemperatur des

Chlorids bzw. des Anhydrids darzustellen, führten zu keinem Erfolg. Bei längerem Kochen trat Umamidierung auf.

Auch der umgekehrte Weg, Kochen von Propionylanilid oder Benzanilid mit Acetanhydrid (ohne und mit Zusatz von Pyridin) führte nicht zu den entsprechenden N-Acyl-acetaniliden. Nach vielstündigem Kochen wurde ein Gemisch von Acetanilid (Umamidierung) und N,N-Diacetylanilin (weitere Acetylierung von Acetanilid) erhalten. Als einziges gemischtes Diacylamin ließ sich auf diesem Wege N-Acetyl-N- α -naphthoyl-p-toluidin darstellen (Methode A4).

Geeigneter sollten Methoden sein, bei denen ein Metallsalz eines aromatischen Amids mit Säurechloriden umgesetzt wird.

Über das Natriumsalz von Acetanilid: Weder die Originalmethode von C. Blacher (26) (Umsetzung einer Suspension des Natriumsalzes von Acetanilid in Xylol mit der äquivalenten Menge Acetanhydrid) noch der entsprechende Weg über Darstellung des Natriumsalzes von Acetanilid durch Umsetzung von Acetanilid mit Natriumhydrid in abs. Dimethylformamid und Umsetzung mit Benzoylchlorid ergaben N,N-Diacylamine. Da aromatische N,N-Diacylamine im alkalischen Milieu (s. S. 40) sehr leicht hydrolytisch zu Acylaminen gespalten werden, könnte eine Zersetzung eventuell gebildeter N,N-Diacylamine bei der Aufarbeitung erfolgen.

Über Grignard-Verbindungen: Während die Nacharbeit dieser Darstellung von N,N-Diacetylanilin nach der Methode von K. Heyns und W. Pyrus (28) durch Einwirkung von Acetylchlorid auf das MgBr-Salz von Acetanilid ohne Schwierigkeit gelang, (die Verfasser haben auch die Darstellung von N-Acetyl-N-butyryl-anilin durch analoge Reaktionen der Grignard-Verbindung mit Butyrylchlorid beschrieben), führten die Bemühungen aus dem Grignard-Salz von N-Acetyl-p-toluidin durch Umsetzung mit Propionylchlorid, Phenacetylchlorid, Stearoylchlorid und Benzoylchlorid nicht zu den entsprechenden gemischten N,N-Diacyl-p-toluiden. Anstelle dieser Verbindungen wurde in allen Fällen ein Gemisch von N-Acetyl-p-toluidin mit dem Monoamid des verwendeten Säurechlorids erhalten, wie sich aus den IR- und NMR-Spektren (s.u.) der jeweiligen (aus Benzin umkristallisierten) Reaktionsprodukte zeigen ließ. Im Propionylchlorid-Ansatz betrug

das Verhältnis von N-Acetyl-p-toluidin zu N-Propionyl-p-toluidin 1:2 (aus NMR-Spektren berechnet, s.u.), im Phenylacetylchlorid-Ansatz das entsprechende Verhältnis 2:3.

Am Beispiel des Reaktionsprodukts aus dem MgBr-Salz von N-Acetyl-p-toluidin mit Propionylchlorid seien die Gründe erläutert, aus denen hervorgeht, daß es sich um ein Gemisch der beiden Monoacylamide handelt.

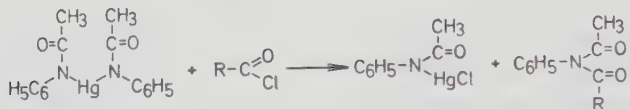
1. Das IR-Spektrum wies NH-, Amid I- und Amid II-Banden (s. Tab. 4, Nr. 2) auf, zeigte aber keine Bande im C=O-Bereich, wie sie in den Spektren der Diacetylamine (s. zum Beispiel Tab. 2, Nr. 2) auftreten.
2. Das NMR-Spektrum zeigte nebeneinander die Signale der aliphatischen Protonen von N-Acetyl-p-toluidin und N-Propionyl-p-toluidin (δ -Werte in ppm, in CDCl_3 ; $\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_3$ in der zu erwartenden Aufspaltung).

	N-CO·CH ₃	N-CO·CH ₂ ·CH ₃		aromat. CH ₃
N,N-Diacetyl-p-toluidin	2,28 (Intensität 6)	-		2,38 (Intensität 3)
N-Acetyl-p-toluidin	2,14	-		2,31
N-Propionyl-p-toluidin	-	2,34;	1,20	2,30
Reaktionsprodukt	2,12	2,36;	1,22	2,30

Aus dem Verhältnis der Intensitäten der Signale für die Methylgruppen des N-Acetyl- und des N-Propionylrestes ergibt sich ein Verhältnis von N-Acetyl-p-toluidin zu N-Propionyl-p-toluidin von 1:2.

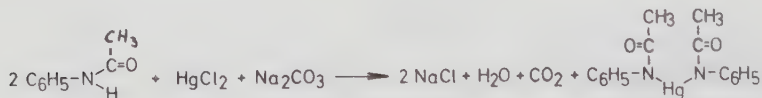
Ob das Gemisch der Monoacylamide durch nachträgliche Hydrolyse primär entstandener N-Diacetylamine entstanden war oder auf anderem Wege, blieb ungeklärt.

Über Hg-Salze des Acetanilids (Methode B): Die Darstellung von N-Acyl-acetaniliden gelang nach der Methode von H.L. Wheeler (27) durch Umsetzung von Hg-bis-acetanilid und Säurechloriden:



Nach dieser Methode wurden erhalten: N-Propionyl-, N-Benzoyl-, N-Phenacetyl- und N-Stearoyl-acetanilid (s. Tabelle 6).

Hg-bis-acetanilid ist zuerst von A. Oppenheim und S. Pfaff (31) (1874) durch Zusammenschmelzen von gelbem HgO mit Acetanilid dargestellt worden. Eine bessere Methode beschrieb A. Piccinini (32) (1894), der die Hg-Verbindung des Acetanilids neben HgO durch Zusetzung von Natriumcarbonat zu einer kochenden wässrigen Lösung äquivalenter Mengen von HgCl₂ und Acetanilid bis zur stark alkalischen Reaktion erhielt. Nach Abfiltrieren des HgO aus der heißen Reaktionslösung sollte reines Hg-bis-acetanilid auskristallisieren (Nadeln vom Schmp. 214°). Die Substanz wurde lediglich durch ihre Analyse charakterisiert. Ausbeuten wurden keine angegeben. Die Reaktionsgleichung sollte lauten:



Die Bildung von HgO dürfte durch die daneben ablaufende Reaktion



bedingt sein.

Bei Nacharbeitung der Methode von A. Piccinini wurden stets Präparate erhalten, welche rotes HgO enthielten. Erst wenn die Zugabe der gesättigten Natriumcarbonat-Lösung (nach gleichzeitigem Abkühlen der zur Lösung des Acetanilids notwendigen Temperatur von 80°C) bei 55-60°C bis zu einem pH von 11 erfolgte, kristallisierte aus der Reaktionslösung farbloses Hg-bis-acetanilid aus (Schmp. 206-209°; Ausbeute 75 % d.Th.), das als solches bereits für die weitere Umsetzung verwendet werden konnte.

Die analytische Bestimmung der N- und Hg-Werte und spektroskopischen Daten eines (aus Wasser) umkristallisierten Präparates (Schmp. 214°) bestätigen die angegebene Struktur. Das NMR-Spektrum zeigt die Signale der Acetylgruppen (δ 1,98 ppm) und diejenigen der Aromaten-H (7,18-7,44 ppm) im zu erwartenden Intensitätsverhältnis von 6:10. Das Spektrum zeigt aber auch ein Signal bei 2,18 ppm geringer Intensität, das auf eine Verunreinigung von 5-8 % Acetanilid hindeutet. Das IR-Spektrum weist sehr intensive Banden von Amid I (1676 cm⁻¹), Amid II (1528 cm⁻¹) und γ_5 (690 und 755 cm⁻¹) auf. Das Massenspektrum zeigt für M⁺ eine Reihe von Signalen entsprechend den 7 natürlichen Isotopen von Hg. Am intensivsten sind unter Berücksichtigung der am häufigsten vertretenen Hg-Isotope Hg₂₀₀ und Hg₂₀₂ die Massenzahlen 468 und 470, die der zu erwartenden Zusammensetzung entsprechen. Wie durch Ketten-Abspaltung zu erwarten, wird M⁺ - 42 (426/428, schwach) gefunden, ferner aber auch Hg⁺ (200/202). Weiterhin wurden die Massenzahlen von C₆H₃-N⁺-CO·CH₃ (134) und von C₆H₅-N⁺HCOCH₃ (135, Verunreinigung ?) sowie deren weitere Zerfallprodukte gefunden (s.a. Fragmentierung der aromatischen N,N-Diacylamine, S. 38).

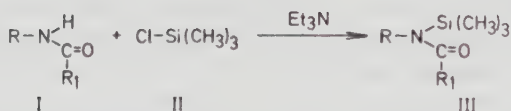
Die Umsetzung von Hg-bis-acetanilid mit Säurechloriden nach H.L. Wheeler (27) führte zu entsprechenden N,N-Diacylaminen in Ausbeuten von 19 - 63 % (bezogen auf Hg-bis-acetanilid; in Abhängigkeit vom verwendeten Säurechlorid).

Dabei soll sich neben dem N,N-Diacylamin in äquivalenter Menge N-HgCl-acetanilid (s.o.) bilden, das aus der Reaktionslösung kristallisiert. Das NMR-Spektrum dieses Kristallisats zeigt (außer den Signalen von Aromaten-H zwischen 7,15 und 7,45 ppm) im CO·CH₃-Bereich

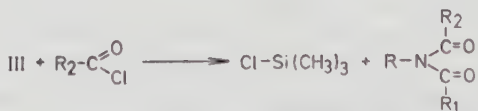
drei Signale bei 2,18 (Acetanilid), 1,98 (Hg-bis-acetanilid) und 1,59 ppm im Intensitätsverhältnis 1,3:0,6:1. In diesem Gemisch dürfte das Signal bei 1,59 dem N-HgCl-acetanilid zuzuordnen sein. Auch das IR-Spektrum spricht für das Vorliegen eines Gemisches. Die Reaktion verläuft demnach komplexer ab als von H.L. Wheeler (27) angegeben.

Über N-Acyl-N-trimethylsilyl-amine (Methode C): Die über N-Tri-methylsilyl-Derivate verlaufende N-Acylierung erwies sich auch bei aromatischen Aminen als besonders günstige Methode zur Darstellung "gemischter und höherer N,N-Diacylamine". Die Reaktion wurde in zwei Stufen durchgeführt:

1. Darstellung des N-Acyl-N-trimethylsilyl-amins (III) durch Umsetzung des N-Acyl-amins (I) mit Trimethyl-chlor-silan (II):



2. Umsetzung des Trimethyl-silyl-Derivats (III) mit einem Säure-chlorid:



In guter Ausbeute ließen sich die N-Trimethylsilyl-Derivate von Acetanilid (79 % d.Th.) von Propionylanilid (78 % d.Th.) und N-Phenacetyl-anilin (52 %) darstellen, die durch Destillation i.Vak. gereinigt wurden. (Charakterisierung s. Tab. 5). Durch Umsetzung der entsprechenden N-Trimethyl-silyl-Derivate mit Säure-chloriden in siedendem Tetrahydrofuran wurden Ausbeuten zwischen 64-95 % erhalten: a) die gemischten N,N-Acylaniline N-Acetyl-N-benzoyl-, N-Acetyl-N-phenacetyl und N-Acetyl-N-propionyl-anilin sowie N-Benzoyl-N-propionyl-anilin, ferner b) die höheren N,N-Diacylamine N,N-Dipropionyl-anilin (25) und N,N-Di-phenacetyl-anilin

(s. Tab. 6). Diese Reaktionen ließen sich gut durch die Änderung des NMR-Spektrums verfolgen. In Abb. VIII sei als Beispiel die Umsetzung des Trimethylsilyl-Derivats von Acetanilid und Benzoylchlorid wiedergegeben (Bereich 0-4 ppm): Es verschwindet das Signal der Methylgruppen des N-Trimethylsilyl-anilids (0,28 ppm) und es treten zunehmend auf die Signale der Acetylgruppe von N-Acetyl-N-benzoyl-anilin (2,33 ppm) und der Methylgruppen des Trimethyl-chlor-silans (0,40 ppm). Nach 300 Minuten war die Reaktion beendet.

Von den untersuchten Methoden zur Darstellung von "gemischten und höheren N,N-Diacylaminen" hat sich in Bezug auf allgemeine Anwendbarkeit und Ausbeute die "N-Trimethylsilyl-Methode" als zweckmäßigste erwiesen.

N-Trimethylsilyl- Verbindung von	Zusammen- setzung	C _{ber} C _{gef}	H _{ber} H _{gef}	N _{ber} N _{gef}	UV - λ _{max} (nm)	ε _{max} (Dioxan)	IR - (cm ⁻¹) (in CH ₂ Cl ₂)	NMR- CDCl ₃ ppm ^a)	M _{ber} M _{gef}	Massen-Spektrum Fragmente m/e
Acetanilid	C ₁₁ H ₁₇ NOSi	63,66 64,33	8,26 8,31	- -	242 (274)	16200 990	1640(1690) 1240	6,75-7,29 1,78 s	207 207	192 91
					282,5	640	845	0,19 s		73
Propionanilid	C ₁₂ H ₁₉ NOSi	65,05	8,65	-	242 (274)	15900 1000	1630 1220	6,90-7,27 1,99 q	221 221	206 91
		65,55 66,34	9,74 8,21	-	282,5	670	840	1,00 t		73
								0,18 s		(57)
Phenacetanilid	C ₁₇ H ₂₁ NOSi	71,99 70,84	7,41 7,32	4,94 4,87	243 281,5	12200 780	1630 1220	6,78-7,34 3,36 s	283 283	268 192
							840	0,18 s		(119)
										91
										73

Tabelle 5:

Analytische und spektroskopische Daten der N-Acyl-N-trimethylsilyl-aniline.

Die NMR- und Massenspektren der sehr hygroskopischen Verbindungen zeigen Signale bzw. Fragmente der entsprechenden Anilide (nicht in Tabelle aufgenommen; in den NMR-Spektren 4-7 %).

a) Intensität der Signale im zu erwartenden Verhältnis.

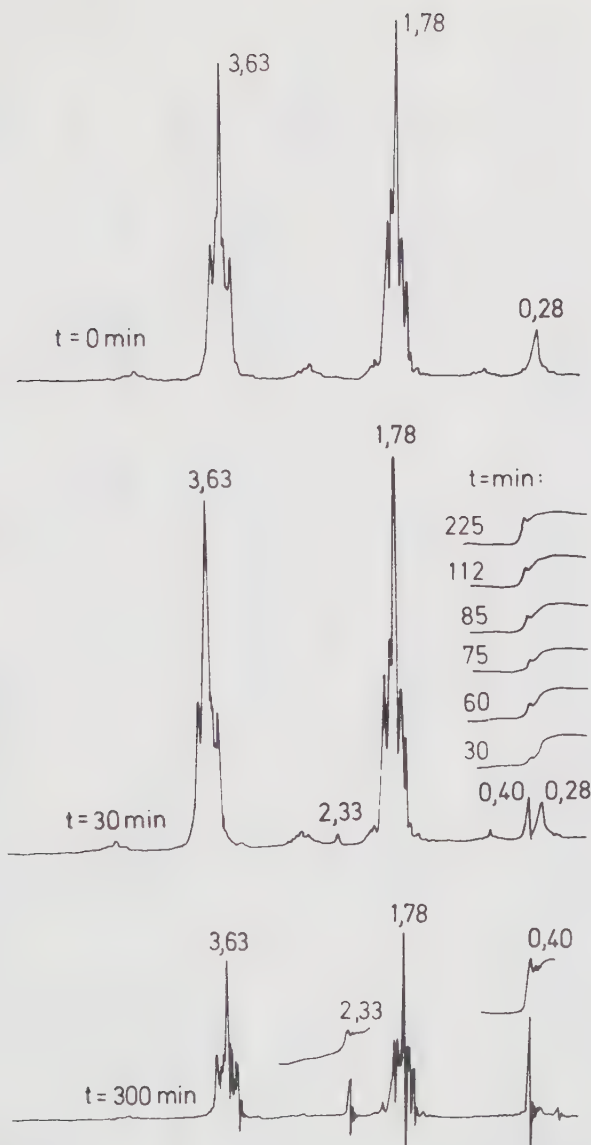


Abb. VIII:

NMR-Spektren der Umsetzung von N-Trimethylsilyl-acetanilid (0,28 ppm) mit Benzoylchlorid in Tetrahydrofuran (Signale bei 1,78 und 3,63 ppm), unter Bildung von N-Acetyl-N-Benzoyl-anilin (COCH_3 : 2,33 ppm) und Trimethyl-chlor-silan (0,40 ppm); a) $t = 0$, b) $t = 0-225$ min. (vgl. Integrale); c) 300 min. (Ende der Reaktion).

Nr.	Verbindung	Methode	Schmp. oder Siedepunkt	Zusammensetzung	ber.	Analysen gef.
17A	N-Acetyl-N-(1-naphthoyl)-p-toluidin	1	F 151°	C ₂₀ H ₁₇ NO ₂ (303,2)	C 79,23 H 5,64	C 79,85 H 5,88
18A	N-Acetyl-N-propionyl-anilin	2,3	Kp ₁₈ 159°	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂ (191,1)	C 69,11 H 6,81	C 69,34 H 6,89
19A	N-Acetyl-N-benzoyl-anilin	2,3	F 68° (Lit. (27) 68°)	C ₁₅ H ₁₃ NO ₂ (239,1)	C 75,31 H 5,44	C 75,08 H 5,42
20A	N-Acetyl-N-phenacetyl-anilin	2,3	(ölig)	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂ (253,1)	C 75,79 H 5,92 N 5,53	C 74,62 H 6,11 N 5,36
21A	N-Acetyl-N-stearoyl-anilin	2	F 62°	C ₂₆ H ₄₃ NO ₂ (401,3)	C 77,76 H 10,80	C 78,0 H 10,93
22A	N,N-Dipropionyl-anilin	3	F 46° (Lit. (25))	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ (205,1)	C 70,10 H 7,30	C 70,78 H 7,39
23A	N,N-Diphenacetyl-anilin	3	ölig	C ₂₂ H ₁₉ NO ₂ (329,2)	C 80,10 H 7,58	
24A	N-Benzoyl-N-propionyl-anilin	3	F 74°	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂ (253,1)	C 75,80 H 5,92	C 76,07 H 6,06

Tabelle 6: Dargestellte "gemischte und höhere aromatische N,N-Diacylamine"

Nr. s. Tab.	R _F -Wert Essigester	UV-Spektren, max. a)		IR-Spektren b)		NMR-Spektren c)		Massenspektren	
		λ (nm)	ε	C=O-Bande cm ⁻¹		Acyl-Protonen δ-Werte (0-4 ppm)	M ⁺ gef. M ⁺ ber.	M ⁺ -Acyl-1	Acyl ⁺
17A	0,58	217 C 295	81800 6100	1687/1706 F	2,21 s, 2,49 s ^d		303 303	261 (149)	43,155
18A	0,40	<215 D 281	- 60	1695 Fi	1,09 tr, 2,50 q 2,36 s		191 191	149 135	43,57
19A	0,32	230 D	12700	1695 F	2,40 s		239 239	197 135	43,105
20A	0,31	212 D (277)	18700 220	1712 Fi	2,26 s 3,81 s		253 253	211 135	43,119
21A	0,38	<215	-	1712 F	0,9, 1,25, 240 2,34 s		401 401	359 135	43
22A		<215 D 272 288	- 390 40	1710 Fi	1,09 tr, 2,57 q		205 205	- 148 (M ⁺ -Acyl)	57
23A	0,92	281	790	1670 Fi	3,75 s		329 329	- 211	119
24A	0,88	228 D	12900	1670/1705 F	1,19 tr, 2,66 q		253 253	197 149 (M ⁺ -56)	57,105

a) C:Cyclohexan; D: Dioxan. b) F: fest in KI, Fi: Film. c) in CDCl₃ d) Zuordnung zu CO·CH₃
 oder p-Phenyl-CH₃ nicht gesichert (jeweils Singulets gleicher Intensität).

Tabelle 7: Spektroskopische Daten der dargestellten "gemischten und höheren aromatischen N,N-Diacyl-amine".

Nr.	Verbindung	Schmp.	R _F -Wert Essigester	M ⁺ gef. M ⁺ ber.	M ⁺ -Acyl ⁺¹	Acyl ⁺
17B	N-(1-Naphthoyl)- p-toluidin	180° Lit.	0,37	261 261	(106)	155
18B	N-Propionyl-anilin	105° Lit.	0,14	149 149	93	57
19B	N-Benzoyl-anilin	162° Lit.	0,30	197 197	93	105
20B	N-Phenacetyl-anilin	117° Lit.	0,18	211 211	93	?
21B	N-Stearoyl-anilin	94° Lit.	0,26	359 359	93	(43) ^{a)}

a) McLafferty-Umlagerung (s. Text)

Tabelle 8: Daten aromatischer N-Monoacylamine (Vergleich zu dargestellten "gemischten und höheren aromatischen N,N-Diacylaminen").

Nr. (s. Tab. 8)	UV-Spektren, max. ϵ λ (nm)	IR-Spektren (fest in KI) (cm ⁻¹)		¹ H-NMR-Spektren (CDCl ₃) δ -Werte (0 - 4 ppm)
		Amid I ν_{NH}	Amid II	
17B	282	13900	3220 1650	1510/1533 2,35 s (ar-CH ₃)
18B	242,5 282	15500 650	3260/3300 1665	1550 1,20 tr, 2,36 q
19B	256	13500	3220 1650	1530 -
20B	230 242	16000 17900	3280 1655	1550 3,69 s
21B	242 282	16000 600	3300 1655	1540 0,9, 1,26, 2,34

a) Lösungsmittel: Dioxan

Tabelle 9: Spektroskopische Daten von aromatischen N-Monoacylaminen.

Spektroskopische Untersuchungen

Einander entsprechende N-Monoacyl- und N,N-Diacyl-Derivate der untersuchten aromatischen Amine zeigen in ihren UV-, IR-, NMR- und Massenspektren (s. Tabellen 2-4 und 7-9) eindeutige Unterschiede. Zur Entscheidung, ob dargestellte N,N-Diacylamino-Verbindungen frei von Monoacylamino-Verbindungen sind, eignen sich am besten innerhalb der Grenzen der Methode die NMR-Spektren.

UV-Spektren: Zwischen den UV-Spektren der aromatischen N-Monoacylamine und denen der entsprechenden N,N-Diacylamine sind eindeutige Unterschiede vorhanden, die denen zwischen den UV-Spektren von Phenolen und ihren Acetaten entsprechen.

Bei aromatischen Aminen besteht, sofern keine sterische Hinderung durch ortho-ständige Substituenten vorhanden ist, eine vollkommene Konjugation zwischen dem p-Elektronenpaar des Stickstoffs und dem π -Elektronen-System des Aromaten. Bei N-Monoacylaminen (Amiden) ist diese Konjugation durch die gleichzeitige Mesomerie des p-Elektronenpaares des Stickstoffs mit der Carbonylgruppe bereits deutlich abgeschwächt, die UV-Spektren zeigen gegenüber denjenigen der freien Amine einen deutlichen hypsochromen Effekt.

In Abb. IX sind die Verhältnisse am Beispiel der α -Naphthylverbindungen dargestellt. Während das UV-Spektrum von α -Acetaminonaphthalin in seinem Typ denen von 1-Naphthol oder 1-Naphthylamin (33) zuzuordnen ist, entspricht das Spektrum des 1-Diacetaminonaphthalins mehr demjenigen des Naphthalins.

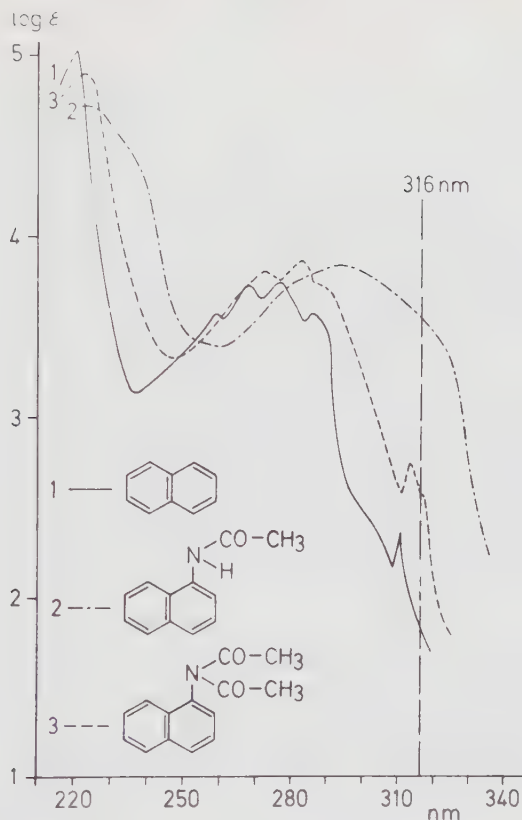


Abb. IX: UV-Spektren von Naphthalin sowie 1-Acetylamino- und 1-Diacetylamino-Naphthalin (in Dioxan).

IR-Spektren: IR-Spektren von N,N-Diacylaminen verschiedener Art sind bereits mehrfach beschrieben und mit denen der analogen N-Monoacylaminen verglichen worden (21,23,34,35). Folgende Banden werden als Kennzeichen angegeben:

N-Monoacyl-amine

- 1) NH-Valenzschwingung: $3220-3400\text{ cm}^{-1}$; gef. $3175-3390\text{ cm}^{-1}$ (Hauptbande)
- 2) Amid I - Bande: $1640-1680\text{ cm}^{-1}$; gef. $1640-1680\text{ cm}^{-1}$
- 3) Amid II - Bande: 1500 cm^{-1} (21); gef. $1510-1580\text{ cm}^{-1}$

N,N-Diacyl-amine

C=O-Valenzschwingung: $1690-1733\text{ cm}^{-1}$; gef. $1670-1723\text{ cm}^{-1}$

Die mit "gef." gekennzeichneten Bereiche sind diejenigen, die in den IR-Spektren (fest in KI) der in dieser Arbeit dargestellten oder vermessenen N,N-Diacyl- bzw. N-Monoacylamine (s. Tabelle 2 und 4) gefunden worden sind. Sie liegen bei den ersteren fast völlig in dem angegebenen Bereich; diese Banden können aufgespalten sein (s. auch 23,35). Der Unterschied in der Lage der Amid II-Bande bei den Monoacetaminen dürfte darauf beruhen, daß in dem angegebenen Fall N-Monoacyl-Derivate von aliphatischen und cycloaliphatischen Aminen im vorliegenden Fall solche von aromatischen Aminen untersucht worden sind. Die in dieser Arbeit gefundenen Bereiche für die Amid II-Bande stimmen weitgehend mit Angaben der Literatur bei offenkettigen sekundären Amiden ($1515-1570\text{ cm}^{-1}$) überein (36).

$^1\text{H-NMR-Spektren}$: NMR-Daten von N,N-Diacetylderivaten und der entsprechenden Monoacetylderivaten sind in der Literatur bisher lediglich bei aliphatischen und cycloaliphatischen Aminen beschrieben worden (21,23). Danach liegen die Signale der Methylgruppen (jeweils als Singulett) bei den N,N-Diacetyl-aminen zwischen $\delta\ 2,20-2,40\text{ ppm}$ (CCl_4 oder CDCl_3) und damit gegenüber den Signalen der N-Monoacetamine ($\delta\ 1,91-1,96\text{ ppm}$) deutlich nach niederem Feld verschoben.

Die Signale der analogen Methylgruppen der in dieser Arbeit beschriebenen aromatischen N,N-Diacetylamine liegen in dem gleichen Bereich: $\delta\ 2,28-2,39\text{ ppm}$ (CDCl_3), zeigen aber mit einer Differenz von $0,03-0,18\text{ ppm}$ einen kleineren Unterschied zu den Signalen der Monoacetamine ($\delta\ 2,12-2,30\text{ ppm}$). In allen Fällen handelt es sich um scharfe Singulett, d.h. die beiden Acetylgruppen in den Diacetylaminen sind gleichwertig.

Auch in den NMR-Spektren der "gemischten und höheren N,N-Diacylamine" zeigen die Signale von $\text{CO}\cdot\text{CH}_2\text{-R}$ bzw. $\text{CO}\cdot\text{CH}_3$ -Gruppen eine Verschiebung von $0,07-0,3\text{ ppm}$ nach tieferem Feld im Vergleich zu den Signalen der entsprechenden N-Monoacylamine. So liegt das $\text{CO}\cdot\text{O}$ -R-Signal beim N-Acetyl-N-stearoyl-anilin (N. 21a) bei $2,40\text{ ppm}$ im

Vergleich zum N-Stearoyl-anilin bei 2,33 ppm, oder das analoge Signal beim N-Benzoyl-N-propionyl-anilin bei 2,66 ppm im Vergleich zum N-Propionyl-anilin bei 2,36 ppm (vgl. auch Daten in Tabelle 7).

^{13}C -NMR-Spektren (37): (s. Tabelle 10). Bei dem Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren von Acetanilid und N,N-Diacetylanilin fallen auf: die Verschiebung der Signale des para-C des Phenylkerns und des Amidcarbonyl-C nach tieferem Feld, die Signale von ortho-C und meta-C des Phenylkerns werden kaum beeinflusst.

Für die para-Stellung von substituierten Benzol-Verbindungen ist die Beeinflussung recht gut korreliert mit der Elektronendichte. Elektronenliefernde Substituenten verschieben das Signal des para-C gegenüber demjenigen des Benzols (128,5 ppm) nach höherem Feld (z.B. Anilin 119 ppm), elektronenanziehende Substituenten dagegen nach tieferem Feld (z.B. Nitrobenzol 134,5 ppm). Wie aus den UV-Spektren (s.o. hervorgeht, wirkt die Diacetylaminogruppe im Vergleich zur Acetaminogruppe weniger stark chromophor, also weniger stark elektronenliefernd (Angleichung des UV-Spektrums von N,N-Diacetyl-anilin an dasjenige des Benzols). Es ist daher verständlich, wenn das Signal des para-C beim Übergang von Acetanilid (122,8 ppm) zum N,N-Diacetyl-anilin (128,2 ppm) nach tieferem Feld verschoben wird (Angleichung an Benzol-C).

Signale von Carbonyl-C werden mit zunehmender Polarität nach tieferem Feld verschoben. Aus der Verschiebung der Lage des Amidcarbonyl-C-Signals von 167,4 ppm (Acetanilid) nach 171,4 ppm (N,N-Diacetyl-anilin) kann demnach geschlossen werden, daß die (identischen) Carbonylgruppen im letzteren etwas polarer sind als in ersterem. Aus dem Auftreten nur eines Signals für die beiden Acetylgruppen im ^1H -NMR-Spektrum des N,N-Diacetyl-anilins (s.o.) war geschlossen worden, daß in Lösung die beiden Acetylgruppen identisch sind. Dieses wird auch durch das ^{13}C -NMR-Spektrum bestätigt: für die beiden Acetylgruppen tritt jeweils nur ein Signal für Methyl-C und Carbonyl-C auf.

Das für das Paar Acetanilid N,N-Diacetyl-anilin Dargelegte gilt auch für andere entsprechende Verbindungen dieser Reihe, s. Tab. 10.

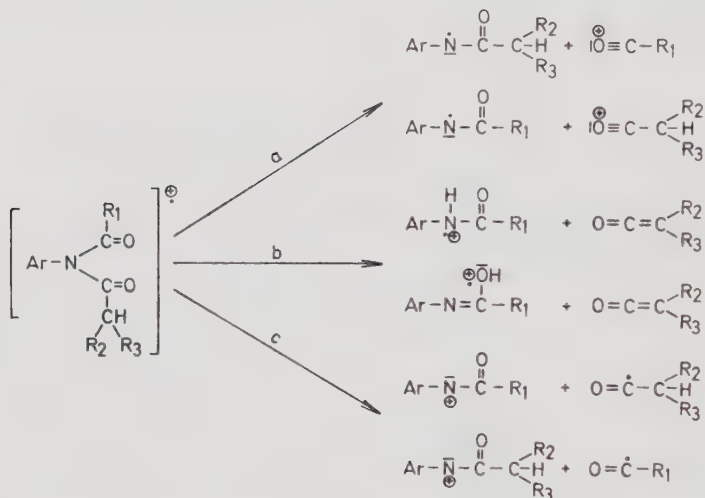
Substanz	Aliphatischer Bereich	Aromaten-Bereich			Carbonyl-Bereich
		C - Y	m	p	o
Acetanilid (D)	24,0	138,9	128,1	122,8	118,7 167,4
N,N-Diacetyl-anilin (D)	26,7	139,6	129,5	128,2	129,0 171,0
Propionyl-anilid (D)	9,8 30,19	139,5	128,2	122,8	119,0 171,1
N,N-Dipropionyl-anilin (C)	8,3 31,5	137,9	129,0	128,0	128,0 176,0
N-Acetyl-N-propionyl-anilin (D)	9,24 26,8 32,0	139,1	129,0	127,9	129,0 171,4 175,0
Phenylacetanilid (C)	44,2	134,0	128,0	123,9	119,8 169,0
N-Acetyl-N-phenacetyl-anilin (C)	26,3 44,3	137,0	129,0	126,9	124,7 173,1 173,7
Benzanilid (C)			129,3	128,1	
			128,8	126,8 128,5	230,0
N-Benzoyl-N-propionyl-anilin (C)	9,38 30,9	139,1 131,6	129,2 128,6	128,3 128,0	120,0 126,0 177,5 231,6

D = D₈-Dioxan

C = DCl₃

Tabelle 10: ¹³C-Spektren einiger aromatischer N-Acyl- und N,N-Diacylamine.

Die Massenspektren der aromatischen N,N-Diacylamine sind durch analoge Hauptfragmentierungswege gekennzeichnet (Schema 2).



Schema 2

In diesem Fall kann jedoch bei b) zwischen der energetisch günstigen McLafferty-Umlagerung (Keteneliminierung über einen Sechsring-Übergangszustand und der Eliminierung von Keten über einen Vier-ring nicht unterschieden werden, beide Fragmentierungen führen zu isomeren Ionen.

So ist das Kennzeichen der Massenspektren aller untersuchten aromatischen N,N-Diacetylamine die zweifache, schrittweise Abspaltung von Keten: $M \rightarrow M-42 \rightarrow M-84$. Da durch die Eliminierung von Keten (b) Ionen der aromatischen Monoacetylamine gebildet werden, sind die Massenspektren von Mono- und Diacylaminen im unteren Massebereich analog. Beim N-Acetyl-N-stearoyl-Anilin wird ebenfalls eine McLafferty-Umlagerung unter Abspaltung des C-16-Olefins beobachtet.

Spektroskopische Untersuchungen der N-Acyl-N-trimethylsilyl-aniline (s. Tabelle 5)

UV-Spektren: Die UV-Spektren aller drei N-Acyl-N-trimethylsilyl-aniline entsprechen in der Form der Spektren und in der Lage der Maxima den entsprechenden Banden des Acetanilids. Das trifft für die N-Acetyl- und N-Propionyl-Verbindungen auch für die Intensität zu; letztere ist lediglich für das N-Phenacetyl-Derivat geringer. Aus den Spektren läßt sich schließen, daß die (gesättigte) Trimethylsilylgruppe das π -Elektronensystem der Anilide nicht beeinflusst.

IR-Spektren: In den IR-Spektren von offenkettigen N-Mono-acyl-anilinen sind die Amid I- ($1640-1680\text{ cm}^{-1}$) und Amid II-Banden ($1515-1570\text{ cm}^{-1}$) (33) (vgl. auch S. 31) vorhanden.

Da die Amid II-Banden charakteristisch sind für die $\text{R}\cdot\text{CO}\cdot\text{NH}$ -Gruppierung, ist es nicht verwunderlich, wenn in den IR-Spektren der N-Trimethylsilyl-Derivate wie in denjenigen der aromatischen N,N-Diacetyl-amine (s. Tab. 2) die Amid-II-Bande fehlt; es ist lediglich eine (evtl. aufgespaltene) Bande im $\text{C}=\text{O}$ -Bereich bei $1630-1640\text{ cm}^{-1}$ vorhanden. Die Banden um 840 und 1220 cm^{-1} sind charakteristisch für die $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ -Gruppierung (Valenz- bzw. Rocking-Schwingung) (39).

NMR-Spektren: Die Spektren zeigen die entsprechenden Signale im zu erwartenden Intensitätsverhältnis; charakteristisch für die N-Trimethylsilyl-Gruppierung ist ein Singulett um $0,18\text{ ppm}$. Alle Spektren zeigen (durch Hydrolyse bedingte) Signale für die entsprechenden N-Acylaniline und Trimethylsilyl-hydroxyde (aus Intensität der Signale der N-Acylaniline berechnet: $4-7\%$).

Massenspektren: Die Spektren aller Trimethylsilyl-Derivate zeigen außer M^+ sehr intensiv M^+-CH_3 (40). Als charakteristische Fragmente treten fernerhin auf $m/e\ 73$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3^+$) und mehr oder weniger intensive $m/e\ 91$ ($\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{N}^+$) und m/e Acylketen.

Eigenschaften der aromatischen N,N-Diacylamine

Über die acylierenden Eigenschaften von aromatischen N,N-Diacylaminen liegen noch keine systematischen Untersuchungen vor. Es wurde daher untersucht:

1. die Hydrolysegeschwindigkeit von
 - a) N,N-Diacetyl- und N,N-Dipropionyl-anilin
 - b) N,N-Diacyl-anilinen mit verschiedenen Acylresten
 - c) aromatischen N,N-Diacetyl-aminen in Abhängigkeit vom Aromaten.
2. Die Hydrolyse von N,N-Diacyl-anilinen mit verschiedenen Acylresten.
3. Halbwertszeiten der Acetylierung von aliphatischen Aminen durch aromatische N,N-Diacetyl-amine.

Die Untersuchungen wurden durch kinetische Messungen der einzelnen Reaktionen durchgeführt. Alle Reaktionen wurden durch Gaschromatographie oder NMR-Spektroskopie auf ihre Reaktionsprodukte hin untersucht: Hydrolyse der N,N-Diacylamine zur N-Monoacetyl-amin, Acetylierung von aliphatischen Aminen durch N,N-Diacyl-amine zu Acetamino-Verbindungen.

Die Hydrolyse von aromatischen N,N-Diacylaminen zu den Monoacylaminen im alkalischen Milieu entspricht bei konstant gehaltenem pH-Wert (Puffer) einer Reaktion 1. Ordnung bzw. pseudo-1.-Ordnung. Das wurde durch die graphische Methode und die Halbwertszeit-Methode (41) am Beispiel der Hydrolyse von N,N-Diacetyl-anilin zu Acetanilid bei pH 9 (Dioxan - 0,2 m Puffer pH 9 1:1; 37°C) durch UV-spektrophotometrische Verfolgung der Reaktion gezeigt. Beim Übergang von N,N-Diacetylanilin zu Acetanilid nimmt die Extinktion bei 280 mμ zu.

Die Integration des allgemeinen Zeitgesetzes für die Abnahme der Konzentration der Komponente A lautet für eine Reaktion 1. Ordnung:

$$\ln \frac{A_0}{A} = k \cdot t \quad \text{bzw.} \quad \log A = - \frac{k \cdot t}{2,303} + \log A_0$$

Darin ist A_0 die Konzentration von A zur Zeit t_0 und k die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante in min^{-1} . Bei graphischer Darstellung von $\log A$ gegen die Zeit t muß eine Gerade erhalten werden, deren Neigung $-k/2,303$ ist.

Abb. X zeigt diese Gerade für das gewählte Beispiel. Aus der Neigung ergibt sich die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante $k = 4,7 \cdot 10^{-2} \text{min}^{-1}$ und daraus die Halbwertszeit nach der Beziehung $t_{1/2} = \ln 2/k \text{ min.}$ zu 14,5 Minuten.

Abb. XI zeigt den Verlauf der Reaktion, wenn die Änderung der Extinktion bzw. der Konzentration gegen die Zeit bis zum Ablauf der Reaktion aufgetragen wird. Als Halbwertszeit ergibt sich durch entsprechende Auswertung der Kurve $t_{1/2} = 14,7$ Minuten.

Aus der tabellarischen Übersicht der Abb. XI (Tab. 11) mit den jeweils berechneten Halbwertszeiten geht hervor, daß diese Zeiten im Verlauf der Reaktion keinen "Gang" aufweisen, und Tab. 12 zeigt, daß die Halbwertszeiten unabhängig von der Konzentration sind, was für eine Reaktion 1. Ordnung zu fordern ist.

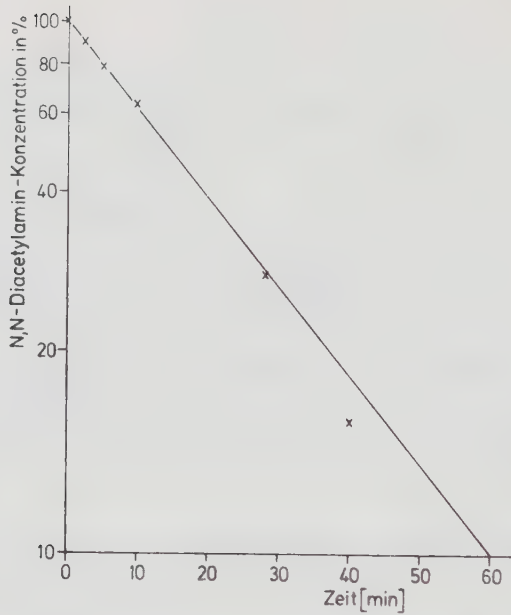


Abb. X: Änderung der log Konzentration mit der Zeit

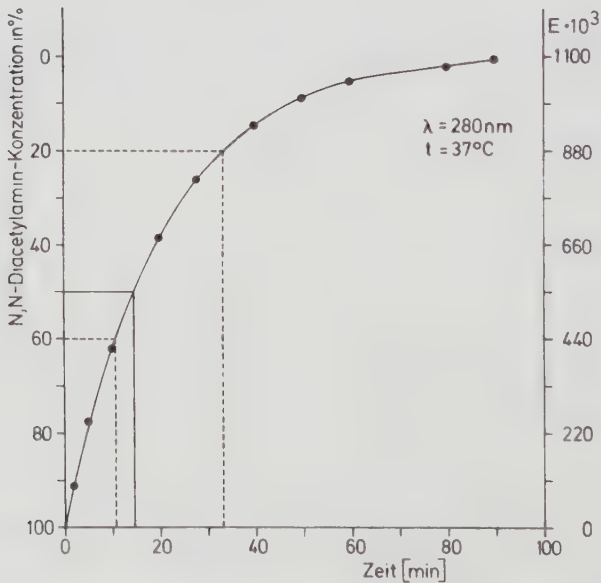


Abb. XI: Änderung der Extinktion mit der Zeit. (Hydrolyse von 1-Diacetylamino-anilin bei pH 9).

Zeit (Minuten)	Extinktion 280 nm	Geschwindigkeits- konstante (min^{-1}) ($\times 10^{-2}$)	Halbwertszeit (Minuten)
0	0,00		
2	0,097	4,6	
5	0,247	5,4	12,8
10	0,418	4,5	15,5
20	0,675	4,7	14,7
28	0,808	4,7	14,7
40	0,940	5,0	13,0
50	0,998	4,5	15,4
60	1,038	5,0	13,9
80	1,075	4,5	15,4
90	1,085	2,8	
24 Std.	1,100		

Tabelle 11: Meßdaten der Abb. XI.

Mittlere Halbwertszeit: 14,7 Minuten.

Extinktion $E \cdot 10^3$	Halbwertszeit (min.)
1 100	14,7
1 100	15,8
1 200	17,2
250	13,2
320	14,5
1 100	15,0

Tabelle 12: Halbwertszeiten der Hydrolyse von N,N-Diacetyl-anilin bei verschiedenen Ausgangskonzentrationen (Extinktionen bei 280 nm) in Dioxan-Puffer pH 9 (1:1), 37°C.

Auch die Acetylierung von aliphatischen Aminen durch aromatische N,N-Diacetyl-amine verläuft als Reaktion 1. Ordnung bzw. pseudo-1.-Ordnung, sofern die Konzentration des aliphatischen Amins groß ist gegenüber der Konzentration an aromatischem N,N-Diacetylamin. In Abb. XII ist der Zusammenhang von Halbwertszeit mit dem Molverhältnis aliphatisches Amin : aromatisches N,N-Diacetylamin am Beispiel der Acetylierung von n-Octadecylamin durch N,N-Diacetyl-anilin in Dioxan dargelegt. Wenn das Molverhältnis Octadecylamin : N,N-Diacetylanilin größer ist als 10:1, bleibt die Halbwertszeit konstant. Auf die Einhaltung dieser Bedingung wurde bei allen Messungen geachtet.

Halbwertszeiten der Acetylierung von aliphatischen Aminen mit aromatischen N,N-Diacetyl-aminen wurden zum Teil sowohl UV-spektrophotometrisch als auch durch NMR-Spektroskopie (s. Abb. XIII, a, b) und Gaschromatographie (s. Abb. XIV, a, b) bestimmt (Ausführung s. "Beschreibung der Versuche"). Die Acetylierung von

tert.-Butylamin mit N,N-Diacetyl-anilin in Dioxan ergab mit den drei verschiedenen Methoden folgende Werte:

UV-Spektrometrie:	220 Minuten
NMR-Spektrometrie:	185 Minuten
Gaschromatographie:	205 Minuten

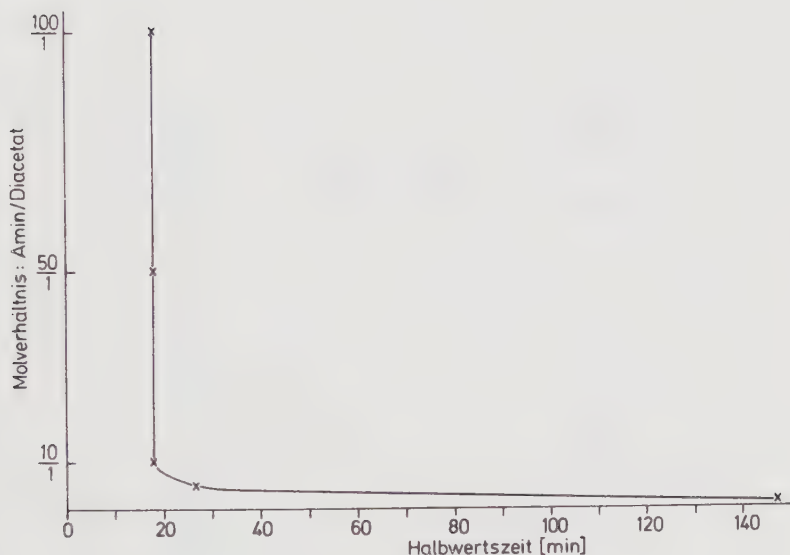


Abb. XII: Acetylierung von Octadecylamin durch N,N-Diacetyl-anilin. Abhängigkeit der Halbwertszeit vom Molverhältnis Amin: N,N-Diacetyl-anilin (UV-spektrophotometrische Bestimmung bei 281 mμ in Dioxan, 37°C).

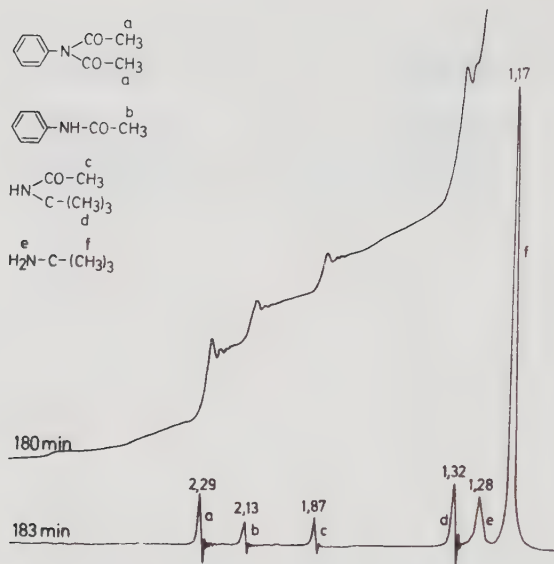


Abb. XI

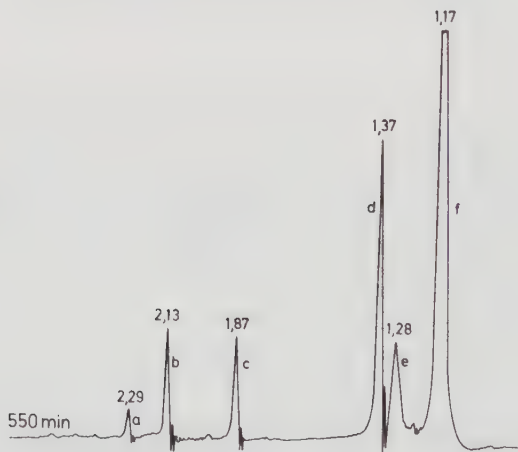


Abb. XII

Abb. XIII a, b:

Verfolgung der Reaktion von N,N-Diacetyl-anilin mit tert.-Butylamin (in Dioxan, 37°) durch NMR-Spektroskopie

- a) Reaktion nach 180 Minuten
- b) Reaktion nach 550 Minuten

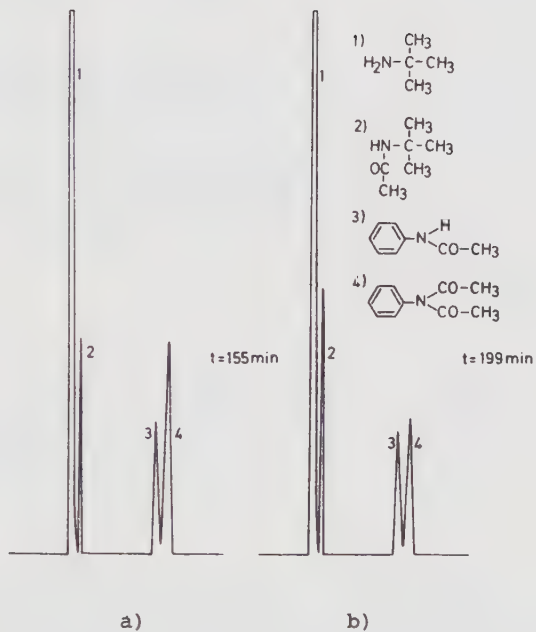


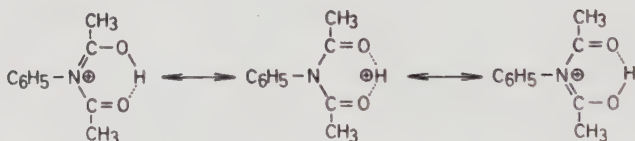
Abb. XIV a, b: Verfolgung der Reaktion von N,N-Diacetyl-anilin mit tert.-Butylamin in Dioxan bei 37°

a) Reaktion nach 155 Minuten

b) Reaktion nach 199 Minuten

1.a Hydrolyse-Geschwindigkeit von N,N-Diacetyl- und
N,N-Dipropionyl-anilin in Abhängigkeit vom pH-Wert.

Aus der Tabelle 13 geht hervor, daß N,N-Diacetyl-anilin in wässrigem Milieu erst oberhalb pH 7, also im alkalischen Bereich hydrolytisch in Acetanilid und Essigsäure gespalten wird. Die Halbwertszeit nimmt ab pH 8,5 mit steigender Hydroxylionen-Konzentration zu, d.h. die Hydrolyse erfolgt unter Beteiligung von Hydroxylionen. Bei pH 7 und auch bei größerer Wasserstoffionen-Konzentration bis zu pH 1 ist N,N-Diacetyl-anilin relativ stabil. Bei diesem pH-Wert erfolgt aber beim Erwärmen auf 50°C langsame Hydrolyse, beim Kochen schnelle Hydrolyse zu Acetanilid und weiter zu Anilin. Die relative Beständigkeit von N,N-Diacetyl-anilin gegenüber einer durch Wasserstoffionen-katalysierten Hydrolyse könnte auf der Ausbildung folgenden mesomerie-stabilisierten Ions beruhen:



Dieses Ion scheint durch ein von der freien Verbindung verschiedenes UV-Spektrum ausgezeichnet zu sein. Während im UV-Spektrum von N,N-Diacetyl-anilin in Dioxan die Hauptabsorptionsbande ihr Maximum um 215 nm hat (s. Tab. 2), liegt das Maximum der Hauptbande im UV-Spektrum von N,N-Diacetyl-anilin in 1 n Schwefelsäure-Dioxan (1:1) bei 241 mμ (ε12200). Dieses Spektrum ist ähnlich demjenigen des Zinntetrachlorid-mono(N,N-Diacetyl-anilin) Komplexes (s. Tab. 20a).

Auch die Hydrolyse von N,N-Dipropionyl-anilin zu Propionyl-anilid verläuft schneller mit zunehmender Hydroxylionen-Konzentration, die Geschwindigkeit ist bei pH 9,0 und 10,0 aber 6 bis 7 Mal langsamer als bei N,N-Diacetyl-anilin.

pH-Wert	N,N-Diacetyl- anilin	N,N-Dipropionyl- anilin
11,0 arithmet. Mittelwert:	- a) 	8,5; 8,7; 9,0 <u>8,7</u>
10,0 arithmet. Mittelwert:	3,1; 3,4; 4,0 <u>3,5</u>	21,0; 27,5 <u>24,3</u>
9,0 arithmet. Mittelwert:	13,0; 14,5; 15,0; 15,8; 17,2 <u>15,1</u>	93,0; 99,0 <u>96,0</u>
8,5 arithmet. Mittelwert:	33,5; 34,5; 35,0 <u>34,3</u>	- b)
7,0	- c)	- b)
4,0	- c)	- b)

- a) Verlauf für angewendete Methode zu schnell
b) nicht gemessen
c) keine Veränderung des UV-Spektrums nach 24 Stunden

Tabelle 13: Halbwertszeiten (in Minuten) der Hydrolyse bei verschiedenen pH-Werten in Dioxan - 0,2 m Puffer (1:1) durch UV-Spektrophotometrie bei 37⁰.
Puffer pH 9-11: Glycin-Natronlauge, pH 7,0 und 8,5 K₂HPO₄-KH₂PO₄; pH 4 K₂HPO₄-Zitronensäure.
N,N-Diacetyl-anilin: Messung bei 280 mμ
N,N-Dipropionyl-anilin: Messung bei 282 mμ

1.b Hydrolyse-Geschwindigkeiten von N,N-Diacyl-anilinen mit verschiedenen Acylresten.

In Tabelle 14 sind die Halbwertszeiten für die Hydrolyse einiger N,N-Diacyl-aniline mit verschiedenen Acylresten zusammengestellt. Diese Messungen waren gemacht worden, als noch die Auffassung bestand, daß die Hydrolyse von gemischten Diacyl-anilinen zu einem einheitlichen Anilid führen würde, entsprechend der Mitteilung von H.L. Wheeler (27), daß bei der alkalischen Hydrolyse von gemischten N,N-Diacyl-anilinen stets nur ein Anilid entsteht. Das trifft aber für den pH-Bereich von 8,5-12,0 nicht zu (s.u.). Die angegebenen Halbwertszeiten sind daher die Zeiten von gemischten Reaktionen.

1.c Hydrolyse-Geschwindigkeiten von aromatischen N,N-Diacetyl-aminen in Abhängigkeit von Aromaten.

Tabelle 15 gibt die Halbwertszeiten der Hydrolyse von aromatischen N,N-Diacetyl-aminen zu den entsprechenden Acetaminen bei pH 9 bei 37°C wieder. Die Halbwertszeiten liegen etwa im Bereich einer Zehnerpotenz. Am schnellsten reagiert N,N-Diacetyl-amin-2-anthracen, am langsamsten N,N-Diacetyl-amino-1-naphthalin.

Verbindung	pH 8,5	pH 9,0
N,N-Diacetyl-anilin	37,7	14,6
N-Acetyl-N-propionyl-anilin	72,7	35,0
N,N-Dipropionyl-anilin	-	96,0
N-Acetyl-N-benzoyl-anilin	12,4	6,4
N-Acetyl-N-phenacetyl-anilin	33,6	19,5

Tabelle 14: Halbwertszeiten gemischter N,N-Diacyl-aniline bei pH 8,5 und 9,0. (UV-Spektrophotometrie bestimmt, 281 mμ; Dioxan - 0,2 m Puffer 1:1, 37°C).

Nr. a)	N,N-Diacetyl-amin von	b)	Einzel-	arithmet. Mittelwert
			nm Messungen Min.	Min.
7A	2-Anthracen	277	4,5; 4,4	4,5
5A	4-Biphenyl	290	7,2; 6,7	7,0
11A	3-Dibenzothiophen	300	10,9; 10,1	10,5
9A	2-Fluoren	315	10,5; 12,5	11,5
6A	4-Stilben	340	10,6; 12,5	11,5
16A	1-Pyren	353	11,8; 13,5	12,7
1A	Benzol	280	s. Tab. 13	15,1
4A	2-Naphthalin	331	20,5; 23,0	21,8
15A	5-Chrysen	280	24,6; 27,0	25,8
14A	9-Phenanthren	309	31,5; 35,7	33,6
3A	1-Naphthalin	316	34,5; 35,0	34,8

a) Nummern der Verbindungen der Abb. XII.

b) Wellenlänge, bei der die Messung erfolgte.

Tabelle 15: Halbwertszeiten (in Minuten) der Hydrolyse von N,N-Diacetylaminen verschiedener Aromaten bei pH 9 (37°C)
 Lösungen: Dioxan - 0,2 m Glycin - Natronlauge
 Puffer pH 9,0.

2. Hydrolyse von N,N-Diacyl-anilinen mit verschiedenen Acylresten bei unterschiedlichen pH-Werten

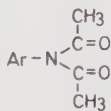
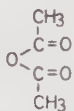
Bei der Untersuchung der Reaktionsprodukte (NMR-Spektroskopie, Gaschromatographie) bei den Versuchen zur Bestimmung der Halbwertszeiten der Hydrolyse von gemischten N,N-Diacyl-anilinen war aufgefallen, daß sich nicht, wie nach dem von H.L. Wheeler (27) mitgeteilten Ergebnis der alkalischen Hydrolyse zu erwarten war, nur ein Anilid, sondern zwei Anilide gebildet hatten. Daraufhin wurde bei N-Acetyl-N-benzoyl-anilin und N-Acetyl-N-propionyl-anilin der Anteil an entstehendem Acet-anilid bei der Hydrolyse zwischen pH 8,5 und 12,0 bestimmt. Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse. Bei beiden gemischten N,N-Diacylanilinen bilden sich von der Hydrolyse bei pH 8,5 bis zur Hydrolyse bei pH 12,0 fallende Mengen an Acetanilid (und dementsprechend steigende Mengen an Benzanilid bzw. Propionanilid). (Durchführung s. "Beschreibung der Versuche").

pH-Wert	Art des Puffers	% Acetanilid aus	
		N-Acetyl-N-benzoyl-anilin	N-Acetyl-N-propionyl-anilin
8	Glycin-NaOH	-	42,3
8	Na ₂ HPO ₄ /NaHPO ₄	-	50,8
8,5	"	35,2	-
8,5	Glycin-NaOH	34,7	38,6
9	"	33,3	31,6
10	"	30,5	27,7
10	Bicarbonat/Carbonat	27,4	-
12	Glycin-NaOH	16,5	24,7

Tabelle 16: Bildung von Acetanilid (in Mol-Prozent) aus N-Acetyl-N-benzoyl-anilin und N-Acetyl-N-propionyl-anilin bei verschiedenen pH-Werten (Mischung: Dioxan-O,2 m Puffer 1:1; 37°C).

3. Halbwertszeiten der Acetylierung von aliphatischen Aminen durch N,N-Diacetyl-amino-1-naphthalin

P. Mariella und K.H. Brown (21) beschreiben bei aliphatischen und cycloaliphatischen primären Aminen die Bildung von N-Monoacetyl- und N,N-Diacetyl-aminen beim Kochen mit Acetanhydrid. Nach ihren Untersuchungen ist die Bildung von Mono-acetyl- zu Diacetyl-Verbindung eine Funktion der sterischen Verhältnisse beim Amin.



Die aromatischen N,N-Diacetyl-amine entsprechen dem Acetanhydrid mit dem Unterschied, daß anstelle des Sauerstoffs eine Aryl-Stickstoff-Brücke zwischen den Acylresten steht. Auch aromatische N,N-Diacetylamine übertragen einen Acetylrest auf nucleophile Partner. In dieser Arbeit ist die Übertragung eines Acylrestes auf aliphatische Amine untersucht worden, wobei durch kinetische Messungen die Halbwertszeiten der Acetylierung am Beispiel vom N,N-Diacetyl-amino-1-naphthalin vor allem UV-spektrophotometrisch durch Zunahme der Konzentration an N-Acetamino-1-naphthalin bestimmt wurden. Dieses N,N-Diacetyl-amin wurde gewählt, weil es bei der Hydrolyse (s.o.) am langsamsten reagiert und Vorversuche mit n-Butylamin ergeben hatten, daß die Reaktion mit N,N-Diacetyl-anilin für eine UV-spektrophotometrische Messung zu schnell verläuft. In Tabelle 17 sind die Ergebnisse zusammengestellt.

Substanz	Temperatur °C	Lösungsmittel ^{a)}	Halbwertszeit (Minuten)
n-Butylamin	0	THF	0,27
"	0	Chloroform	0,25
Isobutylamin	0	THF	0,53
"	0	Chloroform	0,58
Butyl-2-amin	0	THF	6,2
"	0	Chloroform	8,7
tert. Butylamin	37	THF	271
"	37	Cyclohexan	246
Di-n-butyl-amin	37	THF	58,1
"	37	Chloroform	24,4
"	37	"	23,3 (NMR)
Octadecylamin	29	"	51
"	29	"	48,3 (NMR)
"	37	"	25,5
"	37	THF	20,2
Cyclohexyl-amin	37	Chloroform	7,4

a) THF = Tetrahydrofuran

Tabelle 17: Halbwertszeiten der Acetylierung aliphatischer Amine mit N,N-Diacetylamino-1-naphthalin (UV-spektrophotometrisch bei 316 nm, Dioxan - Amin 1:1; Versuche mit N,N-Diacetyl-anilin s. S. 45)

In der Reihe der Butylamine nehmen, wie zu erwarten, die Halbwertszeiten zu in der Reihenfolge: $R \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ (Butylamin), $RR \cdot CH \cdot CH_2 \cdot NH_2$ (Isobutylamin), $RR' \cdot CH(NH_2) \cdot CH_3$ (Butyl-2-amin) und

$R_3C \cdot NH_2$ (tert. Butylamin). Besonders groß ist der Sprung zwischen der Halbwertszeit für Butyl-2-amin (THF 6,2 Minuten bei $0^\circ C$) und tert.-Butyl-amin (THF 271 Minuten bei $37^\circ C$). Unter Berücksichtigung der Faustregel, daß bei einer Erhöhung der Temperatur um 10° die Reaktionsgeschwindigkeit verdoppelt bis verdreifacht wird, ergibt sich, daß die Halbwertszeit für tert.-Butylamin etwa 10^3 - 10^4 -fach größer ist als diejenige des Butyl-2-amins.

In Tabelle 17 sind ferner die Halbwertszeiten der Acetylierung von Octadecylamin, Cyclohexylamin und für ein sekundäres Amin (Di-n-butylamin) angegeben.

In präparativem Maßstab wurde die Acetylierung von Cholesterin mit N,N-Diacetyl-anilin durch Kochen der benzolischen Lösung (3 Stunden) durchgeführt. Die Ausbeute betrug 91 % d.Th.

Aromatische N,N-Diacylamine bei Friedel-Crafts-Reaktionen

In der Literatur ist beschrieben, daß N,N-Diacylanilin beim Erhitzen auf Temperaturen um 200° mit Zinkchlorid (42,43) p-Toluolsulfonsäure, syrupöser Phosphorsäure oder Methansulfonsäure (44) oder beim Einleiten von gasförmigem Chlorwasserstoff (45) in eine Schmelze von N,N-Diacylanilin zur Bildung von Ketonen führt (z.B. Bildung von 4-Acetamino-acetophenon aus N,N-Diacetyl-anilin). Bei der Bestrahlung in Alkohol liefert N,N-Diacetyl-anilin ein Gemisch von o-Acetamino- und p-Acetamino-acetophenon (46).

Es sollte im Rahmen dieser Arbeit daher untersucht werden, ob aromatische N,N-Diacylamine sich unter milderer Bedingungen als Partner für Friedel-Crafts-Reaktionen (Zusammenfassung (47)) eignen.

Auch die reaktionsfähigsten "Aromaten" wie Pyrrol und Resorcin wurden durch Kochen mit N,N-Diacetyl-anilin in abs. Benzol nicht im Sinne einer Acylierung verändert. Auch in Gegenwart von wasserfreiem Aluminiumchlorid wurde dabei keine Acetylierung von Resorcin beobachtet. Das NMR-Spektrum von N,N-Diacetyl-anilin in Benzol zeigte nach Zusatz von Lewis-Säuren ZnCl_2 , H_2SO_4 und AlCl_3 auch keine eindeutige Veränderung der Polarität der Carbonylgruppe, wobei allerdings zu beachten ist, daß die Löslichkeit dieser Lewis-Säuren in Benzol nur gering ist. Bei Zusatz von Zinntetrachlorid bildete sich dagegen sofort ein kristalliner Niederschlag.

Nach dieser Beobachtung ließ sich im präparativen Maßstab ein kristalliner SnCl_4 -Komplex darstellen, in dem zu einer Lösung von N,N-Diacetyl-anilin in abs. Benzol eine Lösung von SnCl_4 in gleichem Lösungsmittel zugetropft wurde (Ausbeute 93 % d.Th.). Dieser Komplex: Zinntetrachlorid-mono(N,N-Diacetyl-anilin) enthält, wie die Analyse zeigte, die Komponenten im Verhältnis 1:1 und muß als cis- SnCl_4 (L-L)-Komplex angesehen werden; seine Eigenschaften sind mit denen der 1:1-Komplexe von SnCl_4 mit N-Acetyl-N-propionyl-anilin und N-Acetyl-N-phenacetyl-anilin (Ausbeuten ca. 90 % in Tab. 19 und 20 a,b wiedergegeben. Besprechung der spektroskopischen Eigenschaften s.u.

Im Gegensatz zu den aromatischen N,N-Diacylaminen liefert die Mono-N-acetyl-Verbindung Acetanilid unter gleichen Darstellungsbedingungen einen Komplex von SnCl_4 mit 2 Molekülen Acetanilid (Zinntetrachlorid-bis-acetanilid), wie sich aus der Analyse ergibt (Ausbeute 92 % d.Th.). Dieser Komplex dürfte vom $\text{trans-SnCl}_4\text{L}_2$ -Typ sein. Eigenschaften s.u. und Tab. 19 und 20 a,b.

Mit den SnCl_4 -Komplexen ließen sich nun Friedel-Crafts-Acylierungen von Anisol (nicht aber von Benzol) durchführen:

1. Der SnCl_4 -mono-(N,N-diacetylanilin)-Komplex lieferte bei der Umsetzung mit Anisol in Benzol (24 Stunden Kochen am Rückfluß) zu 63 % d.Th. p-Methoxy-acetophenon (neben Acetanilid).
2. Die analoge Umsetzung mit SnCl_4 -mono(N-acetyl-N-propionylanilin) (drei Tage Rückflußkochen in Benzol) ergab in einer Gesamtausbeute von 49 % d.Th. ein Gemisch p-Methoxy-propionphenon und p-Methoxy-acetophenon im Verhältnis von ca. 1,07. Dieses Verhältnis wurde bestimmt a) durch chromatographische Auftrennung des Reaktionsgemisches, b) durch Auswertung der Signale und der Integrationskurve des ^1H -NMR-Spektrums der Benzol-Lösung des aufgearbeiteten Reaktionsgemisches. Dieses NMR-Spektrum (s. Abb. XV e) zeigte die Protonen-Signale der beiden Ketone, von Acetanilid, Propionyl-anilid und (nicht umgesetztem) Anisol (s. Abb. XV a-d). Die Auswertung der Integrationskurve ist in "Beschreibung der Versuche" dargestellt.
3. Die analoge Reaktion mit SnCl_4 -mono(N-acetyl-N-phenacetylanilin) (7 Tage Rückflußkochen in Benzol) lieferte in einer Gesamtausbeute von 27,4 % d.Th. p-Phenylacetyl-anisol und p-Methoxy-acetophenon im Molverhältnis 0,79 (präparative Trennung des Gemisches) bis 1,0 (berechnet aus ^1H -NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches). Isoliert wurden fernerhin Phenyl-acetanilid und Acetanilid.

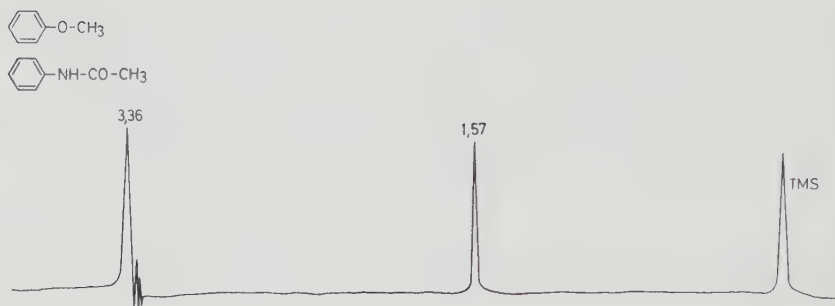


Abb. XV a: Anisol und Acetanilid

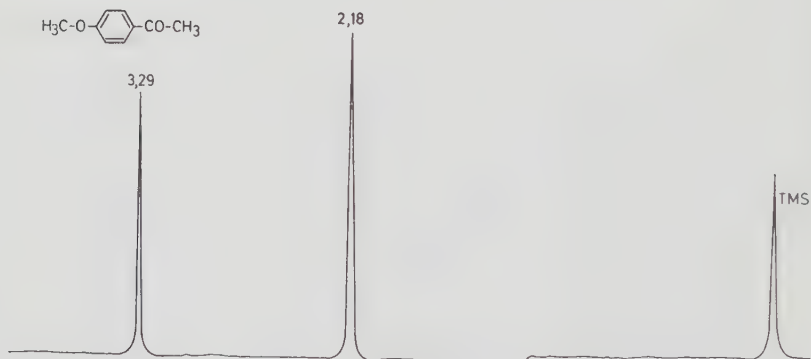


Abb. XV b: p-Methoxy-acetophenon

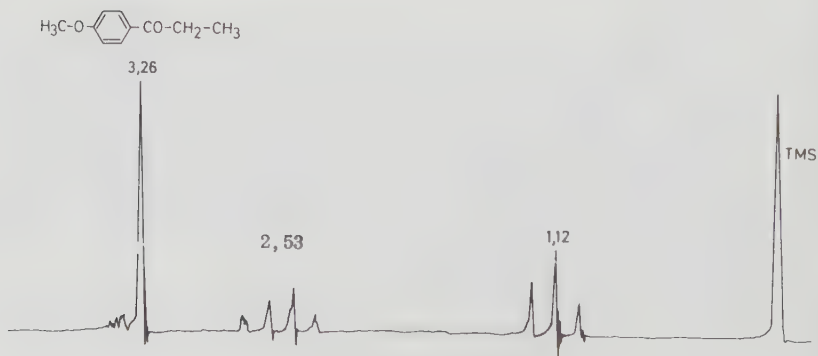


Abb. XV c: p-Methoxy-propiofenon

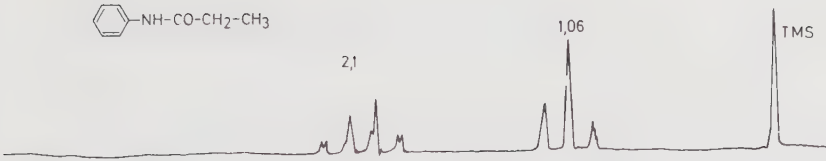


Abb. XV d: Propionyl-anilid

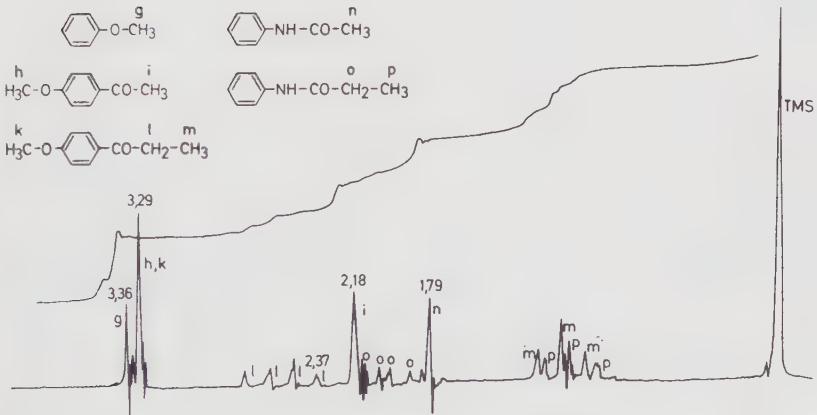


Abb. XV e: NMR-Spektrum (Bereich von 0-4 ppm) der Benzol-Lösung des Reaktionsgemisches der Umsetzung von Zinn-tetrachlorid-mono(N-acetyl-N-propionyl-anilin) mit Anisol.

Abb. XV a-d: Vergleichsspektren der reinen Komponenten.

Eine Zusammenstellung der isolierten Ketone mit ihren Daten
s. Tab. 18.

Im Gegensatz zu den SnCl_4 -(1:1)-Komplexen mit den aromatischen N,N-Diacylaminen ist der SnCl_4 -bis(acetanilid)-Komplex unter ähnlichen Bedingungen (7 Tage Rückflußkochen in Benzol) nicht zur Acylierung von Anisol fähig.

	p-Methoxy- acetophenon	p-Methoxy- propiophenon	p-Phenacetyl- anisol
Schmp. ($^{\circ}\text{C}$)	38	21	74
Lit. (48)	38,5	Lit. (48) 22	Lit. (49) 76
R_F -Wert (CHCl_3)	0,77	0,82	0,83
Molgewicht	150	164	236
Massenspektrum (M^+)	150	164	236
Fragmente (m/e)	135 ($M^+ - \text{CH}_3$) 107 ($M^+ - \text{CO} \cdot \text{CH}_3$)	135 ($M^+ - \text{C}_2\text{H}_5$) 107 ($M^+ - \text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{H}_5$)	135 ($M^+ - \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$) 107 ($M^+ - \text{CO} \cdot \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$)
UV-Spektrum (Dioxan)	265,5 (14000)	266,5 (10800)	269 (17400)
λ_{max} in nm (ϵ)			
IR-Spektrum (cm^{-1})	1624	1648	1665-1670
Carbonyl-Bande			
NMR-Spektrum (CDCl_3)	3,85	3,85	3,84
Methoxy- CH_3 (s) ppm			

Tabelle 18: Analytische und spektroskopische Daten der durch Acylierung von Anisol mit verschiedenen Zinntetrachlorid-mono(N,N-diacylamino-anilinen) dargestellten Ketone.

Eigenschaften der Zinntetrachlorid-Komplexe

1. Zinntetrachlorid-bis(acetanilid) (s. Tab. 19 und 20a)

Der in dieser Arbeit durch Mischung der Benzol-Lösungen dargestellte Komplex ist hygroskopisch, hat einen Schmp. von 195° (Zers. ab 150°) und ist den analytischen Daten nach ein 1:2-Komplex. Weder sein UV-Spektrum in Dioxan, noch sein IR-Spektrum (fest in KBr) (s. Tab. 22) ist wesentlich von demjenigen des freien Acetanilids (das durch Hydrolyse des Komplexes wieder erhalten werden kann) verschieden. Aus den vorliegenden spektroskopischen Daten läßt sich nicht entscheiden, welche Gruppierung des Acetanilids an der Adduktbildung beteiligt ist.

Ein 1:2-Komplex zwischen SnCl_4 und Acetanilid ist schon von R.C. Aggarwal und P.P. Singh (50) beschrieben worden. Ihr durch Mischung der Komponenten in CCl_4 erhaltenes hygroskopisches Präparat hat einen Schmp. von 158° (Vergleich der analytischen Daten mit dem oben beschriebenen Addukt s. Tab. 21). Diese Autoren fanden beim Vergleich der IR-Spektren von freiem Acetanilid und Komplex in Nujol eine Verschiebung der Amid I-Bande von 1650 (st) $\rightarrow 1638 \text{ cm}^{-1}$ (m) und der (C-N)-Schwingung von 1010 (m) $\rightarrow 1030 \text{ cm}^{-1}$ (schw.) und schließen daraus, daß die Bindung von Acetanilid an Sn über den Sauerstoff erfolgt (s.a. (51)).

Komplex	Molverhältnis SnCl ₄ /Amin	Schmp.	Zusammensetzung	Molge- wicht	Analyse
Zinntetrachlorid- Mono- (N,N-Diacetyl-)	1:1	159°	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂ ·SnCl ₄	437,7	ber. C 27,42 H 2,52 N 3,20 Cl 32,41 gef. C 28,23 H 2,72 N 3,20 Cl 31,39
Zinntetrachlorid- mono (N-acetyl-N- propionyl-anilin)	1:1	138°	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂ ·SnCl ₄	451,7	ber. C 29,23 H 2,88 N 3,0 Cl 31,40 gef. C 28,88 H 2,97 N 2,86 Cl 31,07
Zinntetrachlorid- mono (N-acetyl-N- phenacetyl-anilin)	1:1	96°	C ₁₆ H ₁₅ NO ₂ ·SnCl ₄	513,7	ber. C 37,38 H 2,92 N 2,73 Cl 27,6 gef. C 37,94 H 3,09 N 2,83 Cl 25,93
Zinntetrachlorid- bis (acetanilid)	1:2	195°	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂ ·SnCl ₄	530,9	ber. C 36,10 H 3,39 N 5,27 Cl 26,72 gef. C 36,34 H 3,42 N 5,24 Cl 26,12

Tabelle 19: Daten der dargestellten Zinntetrachlorid-Komplexe

UV-Spektren $\lambda_{\max}$	IR-Spektren Amid-Bereich (fest in KI) cm ⁻¹	¹ H-NMR- CH ₃ -CO-Signal ===	¹³ C-NMR-Spektrum (D) CH ₃ -CO- ===
Acetanilid	241 D 16200 281 630	2,12 C	24,0 167,4
" • SnCl ₄ (2:1)	241,5D 32500 274 2160 282 1480	-x)	- -x)
N,N-Diacetyl- anilin	<215 Cy - 257 520 264 380	2,28 C	26,67 171,0
" • SnCl ₄ (1:1)	241 D 14800 273,5 860 281,5 550	2,00 D 2,20 2,65	19,35 173,2 22,40 174,4 26,33 227,4

Lösungsmittel: UV-Spektren Cy = Cyclohexan, D = Dioxan
NMR-Spektren C = Deuteriochloroform, D = d₈-Dioxan

x) NMR-Spektrum konnte wegen zu geringer Löslichkeit nicht gemessen werden.

Tabelle 20 a: Gegenüberstellung der spektroskopischen Daten von Acetanilid, N,N-Diacetyl-
anilin und ihren Zinntetrachlorid-Komplexen.

	UV-Spektrum $\lambda_{\max}$	IR-Spektrum (cm^{-1}) C=O-Bande	^1H -NMR-Spektrum	^{13}C -NMR-Spektrum	
				aliphatic C	Carbonyl-C
N-Acetyl-N-propionyl-anilin	<215 D - 281 60	1695 Fi	1,09 tr (C) 2,50 q 2,36 s	9,24 32,0 26,8	175 171,4 D
"·SnCl ₄ (1:1)	241,5D 14700 1675 F 281,5 1900		1,0 1,05 1,35 tr 2,34 2,87 q 1,97 2,24 2,64 s	9,46 9,50 10,1 ^a 18,02 26,24 26,31 26,86 29,25 32,1	174,6 175,2 ^a 177,3 179,4 D
N-Acetyl-N-phenacetyl-anilin	212 D 18700 1712 Fi (277) 220		2,26 s (C) 3,81 s	26,33 44,32	173,1 173,7
"·SnCl ₄ (1:1)	241 D 12700 1692 F 282,5 180		2,11 2,56 s 3,64 3,71 3,81 s	-	-

a) Angaben in steigenden ppm-Zahlen

UV-Spektrum: D = Dioxan

IR-Spektrum: Fi = Film, F = fest in KI

NMR-Spektrum: C = Deuteriochloroform, D = d₈-Dioxan

Tabelle 20 b: Gegenüberstellung der spektroskopischen Daten von N,N-Diacetyl-aminen und ihren Zinntetrachlorid-Komplexen.

	Ber.	Gef. A	Gef. B
Schmp.	-	195° (Zers. ab 150°)	158°
$C_{16}H_{18}N_2O_2 \cdot SnCl_4$	530,9	-	502
Sn	22,36	-	22,01
Cl	26,72	26,12	26,46
C	36,10	36,34	-
H	3,39	3,42	-
N	5,27	5,24	6,23

A: Darstellung in dieser Arbeit aus Mischung der benzolischen Lösungen der Komponente.

B: Daten von R.C. Aggarwal und P.P. Singh (50), Mischung der Komponenten in Tetrachlorkohlenstoff.

Tabelle 21: Analytische Daten von Zinntetrachlorid-bis(acetanilid).

Substanz	Präparation	Dielektrizitäts-Konstante	IR-Banden im Carbonyl-Bereich		
1A	Film	-		<u>1710</u> st	
1A	fest (KI)	-		1715 st	<u>1690</u> st
1A·SnCl ₄	"	-	1745 schn.		<u>1700</u> st
1A	Dioxan	2,2		<u>1708</u> st	
1A·SnCl ₄	"	2,2	(1750) (1730)	(1710)	<u>1695</u> st
1A	CH ₂ Cl ₂	9,1	1745 schn.	1708 st	
1A·SnCl ₄	"	9,1	1733 schn.		
1A	Nitrobenzol	35	1745 schn.	1708 st	
1A·SnCl ₄	"	35	1755 m	1710 st	<u>1690</u> st
1B	fest (KI)	- NH	3293 Amid I/II	1661/1554	
1B·SnCl ₄	"	- "	3293 "	1660/1553	

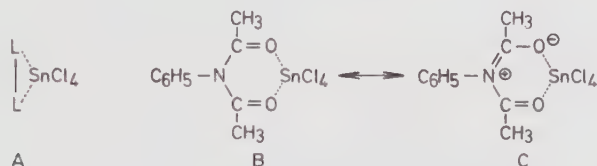
Tabelle 22: IR-Daten: a) Banden im Carbonyl-Bereich für N,N-Diacetyl-anilin (1A) und seinem Zinntetrachlorid-(1:1)-Komplex.

b) Banden von Acetanilid (1B) und seinem Zinntetrachlorid-(2:1)-Komplex.

2. Zinntetrachlorid-mono(N,N-Diacyl-aniline)

(s. Tab. 19 und 20 a,b).

Die SnCl_4 -Komplexe der N,N-Diacyl-aniline haben die Zusammensetzung 1:1. Das geht einmal aus der Analyse (s. Tab. 19) hervor, zum anderen aus dem Befund, daß ihre hydrolytische Zersetzung (Benzol/Wasser) in ca. 90 % wieder die freien N,N-Diacyl-aniline zurückliefert. Es dürfte sich um Komplexe vom cis- SnCl_4 (L-L)-Typ (A) handeln, wobei die



Komplexierung über die Carbonylgruppen (B) erfolgt. Dafür gibt es Hinweise aus den UV-, IR-, ^1H -NMR und ^{13}C -NMR-Spektren (s. Tab. 20 a,b).

UV-Spektren: Die UV-Spektren von N,N-Diacyl-anilin zeigen eine Bande mit einem Maximum um 215 m μ . Die entsprechenden SnCl_4 -Komplexe dagegen Banden mit Maxima um 241 m μ (Dioxan), die in Lage und Intensität denjenigen des Acetanilids entsprechen. Für den N-Acetyl-N-phenacetyl-anilin- SnCl_4 -Komplex konnte durch Aufarbeitung der Meßlösung und Gaschromatographie (auch DC) bewiesen werden, daß nach der Messung noch das N,N-Diacyl-anilin vorliegt, also keine Hydrolyse zu Mono-N-acyl-anilin erfolgt ist.

Ein Spektrum vom Acetanilid-Typ kann vom N,N-Diacyl-anilin-Komplex nur erhalten werden, wenn das Elektronenpaar des Stickstoffs noch zur Konjugation mit dem Phenylkern befähigt ist. Daraus kann geschlossen werden, daß die Bindung im Komplex nicht über den Stickstoff erfolgt.

Die Erklärung für die bathochrome Verschiebung kann demnach nur auf einer Bindung über die Carbonylgruppen beruhen. Die Beanspruchung ihrer freien Elektronenpaare durch die Komplexierung

bewirkt eine Verminderung der Konjugation der Carbonylgruppen mit dem Stickstoff, wodurch dessen freies Elektronenpaar für eine stärkere Konjugation mit dem Phenylkern zur Verfügung steht. Allerdings könnte das Vorliegen mesomerer Formen, wie sie etwa C wiedergibt, auch die Verschiebung der Hauptbande nach höheren Wellenlängen erklären.

IR-Spektren: Die Carbonyl-Banden der Komplexe von N-Acetyl-N-propionyl- und N-Acetyl-N-phenacetyl-anilin zeigen (wenn ein Vergleich zwischen Messung als Film und Messung als Preßling in KI zulässig ist) eine um 20 cm^{-1} kleinere Wellenzahl als diejenige der freien Verbindungen. Aus den Spektren von N,N-Diacetyl-anilin und seinem Komplex ist, wenn man Aufnahme in Film und Preßling vergleicht, auch ein entsprechender (wenn auch kleinerer) Unterschied zu erkennen. Wenn allerdings Aufnahme von Preßlingen miteinander verglichen werden, ist infolge der Aufspaltung der Carbonylbande im Spektrum des freien N,N-Diacetyl-anilins keine eindeutige Unterscheidung möglich. Etwas eindeutiger werden aber die Aussagen, wenn Carbonyl-Bandenbereiche von in verschiedenen Lösungsmitteln erhaltenen Spektren miteinander verglichen werden (s. Tab. 22). Freies N,N-Diacetyl-anilin zeigt in diesem Bereich in Dioxan, Methylenchlorid und Nitrobenzol eine starke Bande bei 1708 cm^{-1} und meist eine schwache Bande um 1745 cm^{-1} . Der SnCl_4 -Komplex zeigt stets eine schwache oder mittelstarke Bande um 1750 cm^{-1} und je nach Lösungsmittel eine angedeutete oder starke Bande um 1730 , 1710 und 1690 cm^{-1} , wobei sich allerdings kein eindeutiger Zusammenhang mit der Dielektrizitätskonstanten ergibt.

Wenn auch eine Zuordnung der einzelnen Banden zu bestimmten Formen nicht möglich ist, erlaubt die Vielfalt der Banden im Carbonyl-Bereich der in verschiedenen Lösungsmitteln erhaltenen Spektren doch die Aussage, daß Carbonylgruppen an der Bildung des Komplexes beteiligt sein müssen.

Ein Vorliegen eines Oxocarbenium-Ions im Komplex, für das bei Komplexen von Metallhalogeniden und Säurechloriden eine Bande zwischen $2200\text{--}2300\text{ cm}^{-1}$ charakteristisch sein soll (52), kann ausgeschlossen werden. In keinem IR-Spektrum der hier beschriebenen

SnCl_4 -Komplexe wurde eine Bande in diesem Bereich beobachtet.

^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren: In den Lösungsspektren aller dargestellten SnCl_4 -Komplexe (s. Tab. 20 a,b) wird sowohl eine Aufspaltung der Signale der Protonen als auch derjenigen der C-Atome der Acylgruppen beobachtet (während die Signale vom aromatischen Rest unbeeinflusst blieben). Wie bei den verschiedenen Banden im Carbonyl-Bereich der IR-Spektren, kann auch für die verschiedenen Signale der Acylgruppen in den NMR-Spektren keine Zuordnung zu bestimmten Formen getroffen werden. Aber allein aus dem Befund, daß die Signale der Acylgruppen aufgespalten werden, kann auf eine Beteiligung der Carbonylgruppen geschlossen werden.

Zusammenfassend ergeben sich aus allen Spektren Hinweise für eine Beteiligung der Acylgruppen in den SnCl_4 -mono(N,N-Diacyl-anilin)-Komplexen. Die acylierende Wirkung der Komplexe könnte vielleicht aus dem Vorliegen einer mesomeren Form in Lösung wie z.B. C erklärt werden.

Biologische Untersuchungen

Einige der dargestellten aromatischen N,N-Diacetyl-amine (Nr. 1A-4A, Tab. 1) wurden von Herrn Professor Dr. Dr. H. Marquardt (Freiburg) auf mitotische Genkonversion an der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* geprüft. Dieses ist ein spezieller Mutationsvorgang, der sich an Chromosomen abspielt und letzten Endes auf einer Veränderung von Desoxyribonukleinsäure (DNA) beruht (53,54).

Keine der oben genannten Verbindungen zeigte eine entsprechende Wirkung. N,N-Diacetyl-anilin erwies sich aber in diesem Test als deutlich toxisch (s. Tab. 23). Zu diesen Prüfungen wurden die Substanzen in 0,1 m Phosphatpuffer pH 7 mit einem Zusatz von 20 % Cremophor E1 (BASF) bei 25°C geschüttelt; diesen Mischungen wurden die Hefezellen zugesetzt.

Substanz	Dauer der Behandlung (Stunden)	Überlebende %
Kontrolle	1	100
	20	100
	44	100
N,N-Diacetyl-anilin (1A)	1	92
	20	-
	44	-
N,N-Diacetyl-amino-p-toluol (2A)	1	83
	20	40
	44	37
N,N-Diacetyl-amino-2-naphthalin (4A)	1	86
	20	69
	44	80
N,N-Diacetyl-amino-1-naphthalin (3A)	1	86
	20	95
	44	91

Tabelle 23: Prüfung einiger aromatischer N,N-Diacetyl-amine auf toxische Wirkung an der Hefe (Prof. Dr. Dr. H. Marquardt Freiburg).

Beschreibung der Versuche

Die UV-Spektren wurden gemessen mit dem selbstregistrierenden Beckman-Spektrophotometer DK 2, die IR-Spektren mit den Perkin-Elmer-Modellen 21 oder 225, die ^1H -NMR-Spektren mit dem Spektrometer Varian HA 100 oder dem selbstregistrierenden Varian A 60 (Tetramethylsilan als innerer Standard), die ^{13}C -NMR-Spektren mit dem Spektrometer Bruker-Physik WH 90, die Massenspektren mit dem Massenspektrometer Varian-MAT CH 7 (Elektroenergie 70 eV).

Die Mikroanalysen wurden durchgeführt von I. Beetz, Kronach/Oberfranken.

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Die Dünnschichtchromatographien (Kammübersättigung) wurden durchgeführt mit Kieselgel-Fertigplatten F₂₅₄ der Fa. Merck AG, Darmstadt. Der darin enthaltene Leuchtstoff erlaubt eine Erkennung von UV-Licht-absorbierenden Verbindungen infolge Fluoreszenzlöschung.

Gaschromatographie s. Tabelle 24.

Die pH-Werte der verwendeten Pufferlösungen wurden mit einem pH-Meter eingestellt.

Anilin	0,6	n-Butanol	0,34
Acetanilid	1,5	Butanol- (2)	0,34
Propionanilid	1,8	Isobutanol	0,34
Benzanilid	8,7	tert-Butanol	0,34
Phenylacetanilid	9,4	n-Butanol-acetat	0,35
N,N-Diacetyl-anilin	1,6	Butanol- (2)-acetat	0,34
N,N-Dipropionyl-anilin	2,6	Isobutanol-acetat	0,35
N-Acetyl-N-phenacetyl-anilin	10,4	tert-Butanol-acetat	0,34
("·SnCl ₄ (1:1))	10,4	n-Butylamin	0,33
N-Propionyl-benzanilid	10,3	Butyl- (2)-amin	0,34
Anisol	0,53	Isobutylamin	0,34
Acetophenon	0,73	tert-Butylamin	0,34
p-Methoxy-acetophenon	1,44	n-Butylamin-acetat	0,65
p-Methoxy-propiofenon	1,92	Butyl- (2)-amin-acetat	0,57
p-Phenacetyl-anisol	12,80	Isobutylamin-acetat	0,59
Essigester	0,34	tert-Butylamin-acetat	0,51
Essigsäureanhydrid	0,34	n-Trimethylsilyl-Derivate von	
		Acetanilid	0,36
		Propionanilid	0,40
		Phenyl-acetanilid	0,36

Tabelle 24: Retentionszeiten in Minuten; Lösungen der Substanzen in Essigester.

Apparat: Hewlett Packard Modell 402

Apparatebedingungen: 5 % UCCW 982 + 1 % OV-Säule;

Ofentemperatur 200°C, Detektortemperatur 260°C;

Gasfluß 37,5 ml N₂/Min.

A. Methoden zur Darstellung der aromatischen Diacetylamine

1) Aus den Monoacetylaminen durch Kochen mit Acetanhydrid-Lutidin. - Eine Lösung von etwa 50 mMol des Monoacetylamins in 50 ml heißem Acetanhydrid und 2 ml Lutidin wurde 3 - 4 Tage unter Rückfluß gekocht. Danach wurde überschüssiges Acetanhydrid und Lutidin im Vakuum (Rotationsverdampfer) abdestilliert. Wenn die Dünnschichtchromatographie zeigte, daß es sich um ein Gemisch von Monoacetyl- und Diacetyl-Verbindung handelte, wurde der Rückstand fraktioniert destilliert und die Fraktion des Diacetylamins aus Benzin umkristallisiert.

Dargestellt wurden auf diese Weise nach fraktionierter Destillation von Gemischen (s. Tab. 1):

N,N-Diacetyl-anilin:	Sdp. _{14mm}	140-145°, Schmp. 34°
N,N-Diacetyl-p-toluidin:	Sdp. _{11mm}	153-155°, Schmp. 48°
N,N-Diacetamino-2-naphthalin:	Sdp. _{12mm}	178-182°, Schmp. 66,5°

2) Aus Aminen oder Acetaminen durch Kochen mit Acetanhydrid-Pyridin. - Lösungen von 5-10 mMol Ausgangssubstanz in 20 ml heißem Acetanhydrid und 1 ml Pyridin wurden je nach Substanz zwischen 12 Stunden und 3 Tagen unter Rückfluß gekocht. Der Verlauf der Reaktion wurde durch Dünnschichtchromatographie entnommener Proben verfolgt. Wenn keine Monoacetamino-Verbindung mehr nachzuweisen war, wurde die Reaktion abgebrochen und überschüssiges Acetanhydrid und Pyridin im Vakuum (Rotationsverdampfer) abdestilliert. Der Rückstand lieferte nach Umlösen aus Benzin die reine N,N-Diacetyl-amino-Verbindung (s. Tb. 1); Ausbeuten 70 - 80 % d.Th.

Sämtliche dargestellten N,N-Diacetylamine wurden durch Schmp., R_F -Wert in der Dünnschichtchromatographie, UV-, IR-, NMR- und Massenspektren charakterisiert (s. Tabellen 1 und 2). Von den meisten der bisher unbekannten Verbindungen wurden auch C,H-Analysen durchgeführt.

3) N,N-Diacetylanilin aus Acetanilid über Grignard-Verbindung (28).
- Eine Grignard-Lösung, dargestellt aus 11 g Äthylbromid (0,1 Mol) und 2,4 Magnesium in 100 ml abs. Äther, wurde mit einer Suspension von 12 g Acetanilid in 40 ml abs. Benzol unter Einkühlung und Rühren eingetragen. Anschließend wurde die Reaktionslösung 1 Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht, wobei die MgBr-Verbindung des Acetanilids ausfiel. Nach Abkühlen wurde unter Rühren eine Lösung von 8 g Acetylchlorid (0,1 Mol) in 25 ml abs. Äther innerhalb von 30 Minuten zutropft. Nachdem das Gemisch 3 Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht worden war, wurde der Überschuß der Grignard-Verbindung durch Zugabe von 100 ml Eiswasser zersetzt. Die ätherische Lösung wurde mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert. Die zwischen 140 - 145° bei 145 Torr übergehende Fraktion wurde aus Benzin umkristallisiert: 7 g N,N-Diacetylanilin (45 % d.Th.) vom Schmp. 33° (Literatur (15) 37°); Charakterisierung s. Tabellen 1 und 2.

4) 5,22 g α -Naphthoyl-p-toluidin (20 mMol) wurden mit 40 ml Acetanhydrid und 10 ml 2,4-Lutidin 6 Tage unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand aus Benzin umkristallisiert: 1,64 g N-Acetyl-N- α -naphthoyl-p-toluidin (27 % d.Th.) vom Schmp. 151°.

B. Darstellung von "gemischten N,N-Diacyl-aminen über Hg-bis-acetanilid"

a) Hg-bis-acetanilid.

27,15 g Quecksilber-II-chlorid (100 mMol) und 27,35 g Acetanilid (200 mMol) wurden in 800 ml dest. Wasser bei 80°C gelöst. Danach wurde zu dieser Lösung unter starkem Rühren eine bei 30°C gesättigte wässrige Lösung von Natriumcarbonat tropfenweise unter gleichzeitigem Kühlen hinzugefügt bis schließlich bei ca. 55-60°C ein pH-Wert von 11 erreicht war (bei höheren Temperaturen erfolgt Bildung von HgO und Zersetzung). Dabei und bei weiterem Stehen bildeten sich farblose Kristalle von Hg-bis-acetanilid vom Schmp. 206-209°C. 35,1 g = 75 % d.Th. Dieses Rohprodukt kann schon für die Synthese

der N,N-Diacylamine verwendet werden. Nach Umkristallisieren aus Wasser zeigt das Präparat einen Schmp. von 214° (Lit. (27) 214°).

IR-Spektrum (cm^{-1} ; fest in KI): NH-Bereich: 3602, 3300 und 3180; Amid I 1675, Amid II 1530, γ_5 690 und 755.

NMR-Spektrum (CDCl_3): Aromaten-H 7,18 - 7,44 ppm (10), $\text{CO}\cdot\text{CH}_3$ 1,98 ppm (6), s (Verunreinigung 2,18 ppm = 5-8 %).

Massen-Spektrum: (unter Berücksichtigung der häufigsten Hg-Isotopen Hg_{200} und Hg_{202} $\text{M}^+468/470$ (berechnet $\text{Hg}(\text{C}_8\text{H}_8\text{NO})_2 = 468/470$), M^+-42 : 426/428, M^+-268 : 200/202; ferner u.a. m/e 135, 134, 93, 92 77, 43.

$\text{Hg}(\text{C}_8\text{H}_8\text{NO})_2$ (468,91): ber. N 5,98 und Hg 42,8; gef. N 6,29 und Hg 43,84.

b) N,N-Diacylamin.

Außer der Umsetzungen von Hg-bis-acetanilid mit Propionylchlorid und Benzoylchlorid, die auch bereits von H.L. Wheeler (27) beschrieben worden waren, wurden auch noch die entsprechenden Reaktionen mit Phenacetylchlorid und Stearoylchlorid durchgeführt.

Zu einer Suspension von 23,45 g Hg-bis-acetanilid (50 mMol) in 150 ml abs. Benzol wurde die Lösung einer äquivalenten Menge (50 mMol) des Säurechlorids in 50 ml abs. Benzol innerhalb von 30 Minuten zugetropft, dann wurde 15 Stunden gerührt (im Falle des Benzoylchlorids danach noch 30 Minuten am Rückfluß gekocht), wobei sich ein Kristallisat (nach H.L. Wheeler N-HgCl-acetanilid) bildete. (Die Verfolgung der Reaktion durch das NMR-Spektrum zeigte, daß die Reaktion bei Propionyl- und Phenacetylchlorid bereits nach 60 Minuten beendet war). Die vom Kristallisat filtrierte Lösung enthielt das N,N-Diacylamin:

N-Acetyl-N-propionyl-anilin wurde durch Destillation gereinigt: $\text{Kp}_{18} = 160^{\circ}\text{C}$, Ausbeute 2,84 g (30 % d.Th. bezogen auf Hg-bis-acetanilid).

N-Acetyl-N-benzoyl-anilin: nach dreimaligem Umkristallisieren aus abs. Äthanol: Schmp. 68 (Lit. (25) 68°), Ausbeute 19 % d.Th.

N-Acetyl-N-phenacetyl-anilin. Reinigung über dem SnCl_4 -Komplex (s.S. 83). Zersetzung mit Wasser-Benzol (1:1).

Ausbeute 6,05 g, ca. 41 % d.Th.

"N-HgCl-anilid": (aus der Reaktionslösung erhaltenes Kristallisat): NMR-Spektrum (CDCl_3): Aromaten-H 7,15-7,45 ppm im CO-CH_3 -Bereich 2,18 (s), 1,98 (s) und 1,59 ppm (s), im Verhältnis 1,3 : 0,6 : IR-Spektrum (cm^{-1} , fest in KI): NH: 3600 und 3330, Amid I 1680/1655, Amid II 1530, γ_5 690/755.

C. Über N-Acyl-N-trimethylsilyl-amine.

a) N-Acyl-N-trimethylsilyl-amine.

Eine Mischung von 13,3 g Acetanilid (100 mMol), 10,9 g Trimethylsilyl-chlorid (100 mMol), 10,2 g Triäthylamin (100 mMol) (über KOH destilliert) und 200 ml abs. Benzol wurden 1 Stunde am Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde schnell und unter Ausschluß von Feuchtigkeit vom auskristallisierten Triäthylamin-hydrochlorid abfiltriert; im Filtrat bildete sich noch einmal ein Kristallisat, welches auch abfiltriert wurde (insgesamt 13,6 g = 99 % d.Th.). Das Lösungsmittel wurde abrotiert, der Rückstand i. Vak. fraktioniert destilliert: Ausbeute 16,4 (79 % d.Th.). N-Acetyl-N-trimethylsilyl-anilin vom Siedep. 98°C (11 mm). (Daten s. Tab. 5).

Analog wurden erhalten N-Propion-N-trimethylsilyl-anilin (78 % d.Th.) vom Siedep. 107° (11 mm) und N-Phenacetyl-N-trimethylsilyl-anilin (52 % d.Th.) vom Siedep. 177° (11 mm). (Daten s. Tab. 5.)

b) N,N-Diacylamine.

Eine Lösung von 10,4 g N-Trimethylsilyl-acetanilid und 7,0 g Benzoylchlorid (50 mMol) in 60 ml abs. Tetrahydrofuran (getrocknet über Molekularsieb 4A° Perlform 2 mm) wurden unter Ausschluß von Feuchtigkeit am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Die Reaktionen wurden NMR-spektroskopisch verfolgt (s. Abb. VIII), indem von Proben (0,3 ml) in gewissen Zeitabständen NMR-Spektren (Varian A60) aufgenommen wurden. Nach 300 Min. war die Reaktion beendet. Lösungsmittel und entstandenes Trimethyl-chlor-silan (Siedep. 58° bei 760 mm) wurden abrotiert. Der kristalline Rückstand wurde aus abs. Äthanol umkristallisiert. 7,4 g N-Acetal-N-benzoyl-anilin (64 % d.Th.) vom Schmp. 68° (Lit. (27) 68°C).

Analoge Umsetzung mit Propionylchlorid bzw. Phenacetyl-chlorid lieferten bereits nach einer Umsetzungszeit von 10 Minuten N-Acetyl-N-propionyl-anilin (72 % d.Th.; Reinigung durch Destillation i. Vak.) bzw. N-Acetyl-N-phenacetyl-anilin (95 % d.Th.; das NMR-Spektrum zeigte, daß das Rohprodukt bereits rein war).

Analoge Umsetzungen von N-Propionyl- und N-Phenacetyl-N-trimethyl-silyl-anilin mit entsprechenden Säurechloriden führte zu:

N,N-Di-propionyl-anilin (25) (93 % d.Th.), das durch Filtration einer Lösung in abs. Benzol über eine 1 cm lange Säule von Aluminiumoxyd (neutral) von wenig beigefarbttem Ausgangsmaterial gereinigt wurde. (Bei längerem Eluieren oder bei Verwendung einer längeren Säule wurde Hydrolyse zu Monoacylaniliden beobachtet.)

N,N-Diphenacetyl-anilin nach Umkristallisieren aus abs. Benzol (wobei zuerst eine geringe Menge einer Verunreinigung ausfällt, die abfiltriert werden muß): 79 % d. Th.

N-Benzoyl-N-propionyl-anilin durch Umkristallisieren aus abs. Benzol: Schmp. 74°, Ausbeute 70 % d.Th.

Analytische und spektroskopische Daten der N,N-Diacylamine s. Tab. 6-8.

Messung der Hydrolyse-Halbwertszeiten durch UV-Spektrophotometrie

Durch Vergleich der UV-Spektren entsprechender N,N-Diacetyl-amino- und N-Acetyl-amino-Verbindungen ergibt sich eine Wellenlänge, bei der sich die Extinktionen maximal ändern (Beispiel s. Spektren der N-Acetyl-amino-1-naphthaline, Abb. IX).

5 - 30 mg N,N-Diacetylamin (je nach Größe der Unterschiede der Extinktion) werden in 40 ml Dioxan gelöst. Nachdem diese Lösung in einem Thermostaten (Thermostat Haake Typ F.E.) auf 37°C erwärmt worden war, wurde sie mit 40 ml gleichfalls bei 37°C thermostatisierter Pufferlösung vermischt (Zeitpunkt: $t = 0$). Von dieser Mischung werden sofort und in bestimmten Zeitabständen 3 ml-Proben in eine 1 cm Küvette gefüllt und die Extinktion bestimmt (Zeiss-UV-Spektrophotometer PMQ II). Da bis zu der Messung ca. 0,5 Minuten vergingen, wurde die Extinktion beim Zeitpunkt $t = 0$ durch Extrapolation der gezeichneten Kurve bestimmt. Der Endwert der Extinktion (100 % Hydrolyse) wird durch Messung einer Probe der bei 37°C gehaltenen Mischung nach 24 Stunden bestimmt.

Die Extinktionswerte der Messungen wurden gegen die Zeit in einem Koordinaten-System aufgetragen. Aus dieser Kurve wird für E/2 der entsprechende Zeitwert als Halbwertszeit (Hydrolyse von 50 % Diacetylamin) abgelesen (s. Abb. XI).

Hydrolyse gemischter N,N-Diacyl-aniline bei verschiedenen pH-Werten

Das Gemisch einer Lösung von 30-40 mg N-Acetyl-N-benoyl-anilin (bzw. N-Acetyl-N-propionyl-anilin) in 25 ml Dioxan mit 25 ml 0,2 m wässriger Pufferlösung (s. Tab.) wurde 24 Stunden im Thermostaten bei 37°C gehalten. Danach war die Hydrolyse vollkommen. Die Reaktionslösung wurde i. Vak. im Rotationsverdampfer zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde mit 30 ml Wasser und 30 ml Äther versetzt. Nach Durchschütteln wurde die ätherische Lösung abgetrennt und getrocknet. Ihr Rückstand wurde in wenig Essigester aufgenommen, diese Lösung wurde mittels Gaschromatographie untersucht. Die Gaschromatogramme zeigten außer dem Signal des Lösungsmittels stets nur die Signale der beiden N-Acyl-aniline (siehe z.B. Abb XVI a,b).

In den Gaschromatogrammen wurde der Anteil an den beiden N-Acyl-anilinen durch Auswiegen der Signale bestimmt unter Berücksichtigung des Faktors, welcher jeweils die Molverhältnisse der Flächen der Signale der beiden N-Acyl-aniline berücksichtigt.

Dieser Faktor beträgt beim Gemisch Acetanilid-Benzanilid für den Quotienten 1 mMol Acetanilid: 1 mMol Benzanilid = 0,58.

Die Ergebnisse der Messungen sind in Tab. 16 wiedergegeben.

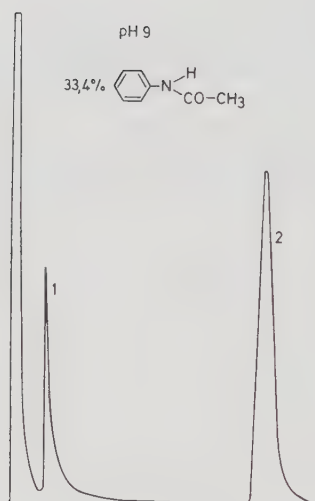


Abb. XVI a

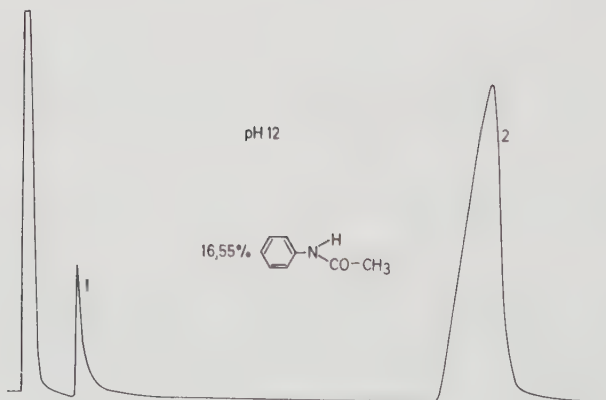


Abb. XVI b

Abb. XVI a,b:

Gaschromatographische Trennungen des Hydrolyse-
gemisches von N-Acetyl-N-benzoyl-anilin bei pH 9
und pH 12.

1 = Acetanilid

2 = Benzanilid

Halbwertszeiten der Acetylierung von aliphatischen Aminen durch N,N-Diacetylamino-1-naphthalin

UV-Spektrophotometrische Methoden: Die Messungen wurden durchgeführt analog "Messung der Hydrolyse-Halbwertszeiten durch UV-Spektrophotometrie". Die Lösung von N,N-Diacetylamino-1-naphthalin in Dioxan wurde nur anstelle mit Puffer-Lösung mit dem jeweiligen Amin im Verhältnis 1:1 vermischt.

Verfolgung der Reaktion von N,N-Diacetyl-anilin mit tert.-Butylamin durch NMR-Spektroskopie

Die Reaktion von N,N-Diacetylamin mit Butylaminen in Dioxan ließ sich nicht nur mit Hilfe der UV-Spektroskopie verfolgen, sondern auch durch NMR-Spektroskopie. Als Beispiel diene die Umsetzung von N,N-Diacetyl-anilin mit tert.-Butylamin bei 37° in Dioxan. Zu verschiedenen Zeiten wurden von Proben der bei 37° gehaltenen Mischung im Varian A60-NMR-Spektrometer Spektren im Bereich von 0-3 ppm und Integrationskurven aufgenommen (s. Abb. XIII a,b). Nach Mischung der Komponenten zeigte das Spektrum lediglich die Signale der Methylgruppen von N,N-Diacetyl-anilin bei 2,29 ppm, sowie der Methylgruppen des tert.-Butylamins bei 1,17 ppm und der Aminogruppen bei 1,28 ppm (durch Austausch mit D₂O gesichert). Nach Beginn der Reaktion (z.B. nach 183 Minuten s. Abb. XIII a) waren darüber hinaus zu erkennen die Signale der Methylgruppen von Acetanilid bei 2,13 ppm sowie der Methylgruppen des tert.-Butylamin-acetates bei 1,32 und 1,87 ppm. Im weiteren Verlauf der Reaktion (z.B. nach 550 Minuten, s. Abb. XIII b) nahm das Signal der Ausgangskomponente N,N-Diacetylanilin ab, während die Signale der Reaktionsprodukte zunahmen. Als Halbwertszeit wurde diejenige Zeit bestimmt, bei welcher die Summe der Integrale der Singulets bei 1,87 und 2,13 ppm (Acetylgruppen der gebildeten Verbindungen) gleich dem Integral des Singulets bei 2,29 ppm (Ausgangsmaterial) war. Im beschriebenen Falle ergab sich eine Halbwertszeit von 185 Minuten. Nach Ende der Reaktion wurde die Zuordnung der neu auftretenden Signale zu Acetanilid und tert.-Butylamin-acetat dadurch gesichert, daß nach Zugabe der einzelnen Komponente eine Zunahme der entsprechenden Signale beobachtet wurde.

Die NMR-Spektroskopie liefert nicht so genaue Werte bei der Bestimmung der Halbwertszeit wie die UV-Spektroskopie, sie erlaubt aber Abnahme des Ausgangsproduktes und Bildung der Reaktionsprodukte zugleich zu verfolgen.

Verfolgung der Reaktion von N,N-Diacetyl-anilin mit tert.-Butylamin mit Hilfe von Gaschromatographie

Die Reaktion von N,N-Diacetylaminen mit Butylaminen in Dioxan ließ sich außer durch UV-Spektrophotometrie und NMR-Spektroskopie auch durch Gaschromatographie verfolgen. Als Beispiel diene auch hier die Umsetzung von N,N-Diacetyl-anilin mit tert.-Butylamin in Dioxan (1:1) bei 37°. Zu verschiedenen Zeiten wurden Proben der bei 37° gehaltenen Mischung gaschromatographisch untersucht (s. Abb. XIV, a,b). Am Beginn war außer dem Anfangssignal (Dioxan + tert.-Butylamin) nur das Signal von N,N-Diacetyl-anilin (Retentionszeit 1,60 Minuten (s. Tab. 24)) zu erkennen, danach traten auf die Signale von Acetanilid und tert.-Butylamin-acetat (Retentionszeiten 1,49 bzw. 0,51 Min.), deren Flächen im weiteren Verlauf zunahmen (s. Abb. XIV, a,b). Die Halbwertszeiten (Abnahme der Fläche des Signals von N,N-Diacetyl-anilin auf die Hälfte des Ausgangswertes) betrug in diesem Falle 205 Minuten.

Die Gaschromatographie erlaubt wie die NMR-Spektroskopie eine Aussage über Abnahme bzw. Bildung aller Reaktionspartner.

Umsetzung von N,N-Diacetyl-aminen mit Cholesterin

a) Eine Lösung von 195 mg N,N-Diacetyl-anilin (1,1 mMol) und 388 mg Cholesterin (1,0 mMol) in 5 ml heißem Benzol wurde drei Stunden unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Benzols wurde der Rückstand mit heißem Benzin (Sdp. 60-70°) verrührt, wobei Cholesterinacetat in Lösung ging. Nach Stehenlassen wurde vom unlöslichen Acetanilid abdekantiert. Der Rückstand der Benzinlösung ergab 394 mg Cholesterinacetat (91 % d.Th.) vom Schmp. 114-115° (Literatur 116°); sein IR-Spektrum war identisch mit demjenigen einer authentischen Probe.

b) Qualitative Untersuchung der Umsetzung der dargestellten Diacetylamine mit Cholesterin. - Jeweils 1,1 mMol der dargestellten Diacetylamine (s. Tabelle 1) und 1,0 mMol Cholesterin wurden in 5 ml Benzol am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie wurde der Verlauf der Umsetzung nach 1, 2 und 24 Stunden verfolgt.

Dünnschichtchromatographie (in Essigester): R_F -Wert von Cholesterin 0,45, von Cholesterinacetat 0,57. Zur Sichtbarmachung der Flecken wurde die Platte nach Betrachtung unter der UV-Lampe (Erkennung der nicht umgesetzten Diacetamine und der gebildeten Monoacetamine; R_F -Wert s. Tab. 2 und 3) mit einer gesättigten Lösung von Antimontrichlorid in Chloroform besprüht und anschließend 5 Min. im Trockenschrank auf 100° erhitzt. Dabei ergaben Cholesterin und Cholesterinacetat rote Flecken (55).

Darstellung von Zinntetrachlorid-mono(N,N-Diacetyl-anilin)-Komplex

Eine Lösung von 3,54 g (20 mMol) N,N-Diacetyl-anilin (frisch destilliert) in 40 ml abs. Benzol wurde tropfenweise mit einer Lösung von 5,2 g (20 mMol) Zinntetrachlorid in 30 ml abs. Benzol versetzt (Rühren und Ausschluß von Feuchtigkeit). Dabei bildete sich sofort ein Kristallisat, das am nächsten Tage abfiltriert (unter trockenem N_2) mit wenig abs. Benzol nachgewaschen und im Exsiccator über Paraffinschnitzel getrocknet wurde: 8,2 g (18,7 mMol) Komplex in hygroskopischen Prismen vom Schmp. 159°. (93 % d.Th.), Eigenschaften s. Tab. 19.

Analog wurden dargestellt die 1:1-Komplexe von Zinntetrachlorid mit N-Acetyl-N-propionyl-anilin und N-Acetyl-N-phenacetyl-anilin (Ausbeuten um 90 % d.Th.); Eigenschaften s. Tab. 19.

Zersetzung von Zinntetrachlorid-mono(N,N-Diacetyl-anilin) mit Wasser

1,8 g (4,1 mMol) Komplex wurden in einem Scheidetrichter mit 100 ml Wasser und 100 ml Benzol geschüttelt, bis kein Kristallisat mehr vorhanden war. Danach wurde die Benzol-Phase abgetrennt und ge-

trocknet. Das Gaschromatogramm dieser Lösung zeigte (außer Benzol) nur ein Signal mit der Retentionszeit von N,N-Diacetyl-anilin. Der Rückstand des Benzols ergab nach Trocknen über Parafinnschnitzel 665 mg (3,7 mMol) N,N-Diacetyl-anilin (Ausbeute 90 % d.Th.). Analog wurden auch bei der Hydrolyse der dargestellten Komplexe mit den anderen aromatischen N,N-Diacyl-aminen auch wieder letztere erhalten.

Umsetzung von Zinntetrachlorid-mono(N,N-Diacetyl-anilin) mit Anisol

Eine Suspension von 4,38 g (10 mMol) Komplex in 60 ml abs. Benzol wurde mit 1,08 g (10 mMol) Anisol 24 Stunden unter Rückfluß gekocht (Ausschluß von Feuchtigkeit), wobei der farblose Komplex langsam in Lösung ging und sich eine gelbe Lösung bildete. Danach wurde mit 40 ml Benzol und 100 ml Wasser versetzt und bei 60°C so lange gerührt, bis der sich anfänglich gebildete braune Niederschlag in Lösung gegangen war. Danach wurde die Benzol-Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die gaschromatographische Untersuchung dieser Lösung ergab Signale mit den Retentionszeiten für Anisol, Acetanilid und p-Methoxyacetophenon (Vergleich mit den Signalen der authentischen Verbindungen, s. Tab. 18), dagegen fehlte das Signal von N,N-Diacetyl-anilin (ein analoges Resultat wurde auch durch DC erhalten).

Der Rückstand der Benzol-Lösung (2,07 g) wurde in wenig Benzol gelöst auf eine Säule (47 cm lang) mit Aluminiumoxyd (neutral, Akb. 1-2; und Benzol aufgeschlämmt), aufgetragen. Elution und Benzol-Chloroform (2:1) ergab als Rückstand 165 mg Anisol. Elution mit Benzol-Chloroform (1:1) lieferte als Rückstand 950 mg (6,3 mMol) p-Methoxyacetophenon (Eigenschaften s. Tab. 18) (63 % d.Th.). Mit Essigester wurden schließlich 520 mg (3,8 mMol) Acetanilid (38 % d.Th.) eluiert, weitere Anteile an Acetanilid ließen sich auch in der wässrigen Phase des zersetzten Reaktionsgemisches nachweisen (Gaschromatographie).

Umsetzung von Zinntetrachlorid-mono(N-acetyl-N-propionyl-anilin)
mit Anisol

Eine Suspension von 1,65 g (3,7 mMol) Komplex in 60 ml abs. Benzol wurde mit 0,395 g (3,7 mMol) Anisol 3 Tage unter Rückfluß gekocht (Ausschluß von Feuchtigkeit). Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der analogen Umsetzung mit dem Zinntetrachlorid-mono(N,N-Diacetyl-anilin) beschrieben.

Von der eingeeengten Benzol-Lösung wurde im Bereich von 0 - 4 ppm ein NMR-Spektrum aufgenommen. Das Spektrum (Abb. XV e) zeigt, wie aus dem Vergleich mit denen der reinen Verbindungen in Benzol (Abb. XV a-d) hervorgeht, die entsprechenden Signale für p-Methoxy-acetophenon, p-Methoxy-propiophenon, Acetanilid und Propionylanilid neben demjenigen der Methoxygruppe (3,36 ppm) von nicht umgesetztem Anisol. Um die Zuordnung der Signale abzusichern, wurden der Probe des Gemisches eines Ansatzes nacheinander die einzelnen reinen Komponenten zugesetzt und danach jedesmal wieder ein NMR-Spektrum aufgenommen. In allen Fällen wurde eine Zunahme entsprechender Signale beobachtet. Das galt insbesondere für das Signal der CH_3 -Gruppe von Acetanilid bei 1,79 ppm im Gemisch (das Spektrum von reinem Acetanilid in Benzol hat ein Signal bei 1,57 ppm; weitere Untersuchungen zeigten, daß die Lage dieses Signals außer vom Lösungsmittel auch abhängig ist von der Konzentration und der Gegenwart anderer Verbindungen).

Aus der Integrationskurve des NMR-Spektrums des Gemisches (s. Abb. XV e) kann das Verhältnis der beiden Ketone p-Methoxy-propiophenon und p-Methoxy-acetophenon zueinander bestimmt werden. Das Integral des Signals der CH_3O -Gruppe bei 3,29 ppm (Höhe 27 mm) ist ein Maß für die Summe beider Ketone im Reaktionsgemisch, das Integral des Signals der $\text{CH}_3\cdot\text{CO}$ -Gruppe des p-Methoxy-acetophenons bei 2,18 ppm (13 mm) ein Maß für dieses Keton. Daraus ergibt sich ein Verhältnis von p-Methoxy-propiophenon zu p-Methoxy-acetophenon von 14:13 (ca. 1,08).

Der Rückstand (692 mg) der Benzol-Lösung (nebst Meßlösung des NMR-Spektrums) wurde in Benzol gelöst und an einer mit Benzol bereiteten 49 cm langen Säule mit Aluminiumoxyd (neutral) chromatographiert. Elution mit 2,25 l Benzol ergab keinen Rückstand. Ein brauner Ring

wanderte dabei wenig (4,3 - 7 cm) abwärts; dieser bewegte sich bis zum unteren Teil der Säule beim Eluieren mit 900 ml Benzol-Chloroform (1:1). Der Rückstand dieser Lösung ergab 90 mg Anisol. In weiteren 8·50 ml-Fractionen wurden erhalten: 85 mg p-Methoxy-propio-phenon, 168 mg Gemisch beider Ketone (s.u.) und 61 mg p-Methoxy-acetophenon (jeweils Nachweis durch DC). Mit Essig-ester konnten 191 mg eines Gemisches von Acetanilid und Pro-pionylanilid (Nachweis durch DC) abgetrennt werden.

Die 168 mg Gemisch beider Ketone wurden durch Aluminiumoxyd-Säulen-chromatographie (Säule gleicher Länge wie oben) noch weiter aufge-trennt durch Elution mit Benzol-Chloroform (3:2).

Insgesamt wurden erhalten 1,51 g (0,92 mMol) p-Methoxy-propio-phenon und 1,29 g (0,86 mMol) p-Methoxy-acetophenon. Das Molver-hältnis nach Isolierung betrug demnach ca. 1,07, in guter Über-einstimmung mit dem aus dem NMR-Spektrum erhaltenen Gemisch. Gesamtausbeute an beiden Ketonen 1,78 mMol, ca. 49 % d.Th. Iden-tifizierung der Ketone s. Tab. 18.

Umsetzung von Zinntetrachlorid-mono(N-acetyl-N-phenacetyl-anilin) mit Anisol.

5,14 g (10 mMol) Komplex wurden mit 1,08 g (10 mMol) Anisol in 70 ml abs. Benzol 7 Tage unter Rückfluß gekocht (Ausschluß von Feuchtigkeit). Die Aufarbeitung erfolgte wie bei der Umsetzung mit Zinntetrachlorid-mono(N,N-Diacetyl-anilin) beschrieben.

DC und NMR-Spektrum (0-4 ppm) der Benzol-Lösung wiesen hin auf die Bildung von zwei Ketonen, Acetanilid und Phenacetanilid (neben nicht umgesetztem Anisol). Aus der Integrationskurve des NMR-Spektrums des Gemisches ließ sich wieder das Molverhältnis der beiden Ketone errechnen: Integral des CH_2 -Signals (3,96 ppm) von p-Phenacetyl-anisol ca. 6 mm; Integral des Signals der $\text{CH}_3\cdot\text{CO}$ -Gruppe (2,16 ppm) von p-Methoxy-acetophenon ca. 9 mm. Molverhältnis von p-Phenacetyl-anisol zu p-Methoxy-acetophenon demnach ca. 1:1 (1,0).

Der Rückstand (2,99 g) der Benzol-Lösung (nebst Inhalt des Meß-

röhrchen) wurden an einer mit Aluminiumoxyd gefüllten Säule (neutral; Länge 26 cm) chromatographiert. Reihenfolge der Elutionsmittel: 150 ml Benzol, 100 ml Benzol-Chloroform (1:1), Chloroform und Essigester. Reihenfolge der eluierten Verbindungen (Verfolgung mit DC): 80 mg Anisol, 155 mg p-Phenacetyl-anisol, 640 mg Gemisch beider Ketone mit wenig Phenacetanilid und Gemisch der beiden Anilide.

Das Gemisch der beiden Ketone wurde noch einmal an einer 49 cm langen, mit Aluminiumoxyd gefüllten Säule getrennt durch Elution mit Benzol-Chloroform (1:1).

Gesamtausbeute 285 mg (1,21 mMol) p-Phenacetyl-anisol und 230 mg (1,53 mMol) p-Methoxy-acetophenon. Das Molverhältnis nach Isolierung der beiden Ketone beträgt demnach: p-Phenacetyl-anisol zu p-Methoxy-acetophenon $1,21:1,53 = 0,79$ (während die NMR-Messung ca. 1,0 ergab). - Gesamtausbeute an beiden Ketonen: 2,74 mMol = 27,4 % d.Th. Identifizierung der Ketone s. Tab. 18.

Darstellung von Zinntetrachlorid-bis(acetanilid)-Komplex

Zu einer Lösung von 2,74 g (20 mMol) Acetanilid in 50 ml abs. Benzol wurde unter Ausschluß von Feuchtigkeit eine Lösung von 2,61 g (10 mMol) Zinntetrachlorid in 20 ml abs. Benzol gelöst, bei Raumtemperatur zugetropft. Nach einiger Zeit bildete sich ein kristalliner Niederschlag, der am nächsten Tag abfiltriert wurde (unter getrocknetem N_2). Nach Trocknen im Exsiccator über Paraffinschnitzel: 4,92 mg (9,26 mMol) des Komplexes (92 % d.Th.). Eigenschaften s. Tab. 19.

Zersetzung von Zinntetrachlorid-bis(acetanilid) mit Wasser

2,65 g (5mMol) Komplex wurde in einem Gemisch von 80 ml Wasser und 80 ml Benzol bei Raumtemperatur unter Rühren zersetzt. Nachdem alles in Lösung gegangen war, wurden die Phasen getrennt. Der Rückstand der getrockneten Benzol-Lösung (nach DC nur Acetanilid) ergab 810 mg (6 mMol) Acetanilid (Ausbeute 60 % d.Th.). (Ein weiterer Teil des Acetanilids ließ sich in der wässrigen Phase nachweisen).

Verhalten von Zinntetrachlorid-bis(acetanilid) beim Kochen mit Benzol

Eine Suspension von 2,65 g (5 mMol) Komplex in 50 ml abs. Benzol wurde 7 Tage unter Rückfluß und Ausschluß von Feuchtigkeit zum Sieden erhitzt. Es konnte weder ein in-Lösung-Gehen des Komplexes noch eine Farbänderung des Gemisches beobachtet werden. Nach Erhalten wurde die Suspension mit 50 ml Wasser zersetzt. Der Rückstand der getrockneten Benzol-Phase enthielt nach DC und Gas-chromatographie lediglich Acetanilid. Die wässrige Phase wurde mit wässriger Natronlauge auf pH 8 gebracht und dann erneut mit Benzol ausgeschüttelt. Auch diese benzolische Phase enthält lediglich Acetanilid.

Versuch der Umsetzung von Zinntetrachlorid-bis(acetanilid) mit Anisol

Eine Mischung von 2,65 g (5 mMol) Komplex, 1,08 g (10 mMol) Anisol und 70 ml abs. Benzol wurden 7 Tage am Rückfluß unter Ausschluß von Feuchtigkeit zum Sieden erhitzt. Nach dieser Zeit war der Komplex noch immer ungelöst vorhanden. Danach wurde mit 30 ml Benzol und 100 ml Wasser unter Rühren zersetzt bis eine klare 2-Phasen-Lösung vorhanden war. Der Rückstand der getrockneten Benzol-Lösung wurde mit DC und NMR-spektroskopisch untersucht. Es ließen sich lediglich Acetanilid und Anisol nachweisen aber kein Methoxy-acetophenon.

Zusammenfassung

1. In den letzten Jahren ist gezeigt worden, daß krebs-
erzeugende Verbindungen als solche alkylierend wirken oder
im Stoffwechsel in alkylierend wirkende Produkte (elektro-
phile Eigenschaften) übergehen, die mit nucleophilen Gruppen
von Nukleinsäuren und Proteinen reagieren können. Acylierend
wirkende Verbindungen sind bisher noch nicht untersucht worden.
Hierzu könnten aromatische N,N-Diacylamine gehören.
2. In der Literatur sind zur Darstellung von aromatischen N,N-
Diacetylaminen vor allem drei Methoden beschrieben worden:
1) Umsetzung von Aminen oder Acetaminen mit Acetanhydrid
oder Acetylchlorid, 2) Umsetzung von Senfölen mit Acetan-
hydrid, 3) Umsetzung von Salzen des Acetanilids (Na-, Ag-,
Hg-, MgBr-Salze) mit Acetylchlorid.
3. Am zweckmäßigsten zur Darstellung von aromatischen N,N-Dia-
cetylaminen erwies sich die Umsetzung von Aminen bzw. Ace-
taminen mit Essigsäureanhydrid. Neben mehreren bereits be-
schriebenen aromatischen N,N-Diacetyl-aminen wurden eine Reihe
von bisher noch nicht bekannten N,N-Diacetyl-aminen insbe-
sondere höherer Aromaten dargestellt. - Am Beispiel der
Acetylierung von Acetamino-1-naphthalin wurde der Einfluß
von wasserfreiem Natriumacetat (keine Beschleunigung der
Reaktionsgeschwindigkeit) und Pyridin (Verlangsamung der
Reaktion) untersucht.
4. Zur Darstellung von aromatischen N,N-Diacylaminen mit "ge-
mischten" und "höheren" Acylresten wurden zwei in der Litera-
tur beschriebene Methoden verwendet: die Umsetzung von Queck-
silber-bis-acetanilid mit verschiedenen Säurechloriden
(N-Acetyl-n-propionyl-, -N-benzoyl-, -N-phenacetyl- und
-N-stearoyl-anilin, zum Teil bereits beschrieben) und
zweckmäßiger die Umsetzung von N-Acyl-N-trimethylsilyl-
anilinen mit verschiedenen Säurechloriden (N,N-Dipropionyl-
anilin, N-Benzoyl-N-propionyl-anilin, N,N-Diphenacetyl-anilin
u.a.).

5. Von allen dargestellten N,N-Diacylaminen wurden ihre UV-, IR-, NMR- und Massenspektren mit denen der entsprechenden Monoacylamine verglichen. Die UV-Spektren der N,N-Diacylamine entsprechen denjenigen der Kohlenwasserstoffe, die IR-Spektren zeigen nur eine (evtl. aufgespaltene) Bande im "Carbonylbereich" (keine Amid I- und Amid II-Bande wie bei den Monoacetaminen). Die N,N-Diacetylamine zeigen jeweils nur ein Signal der $\text{CH}_3\cdot\text{CO}$ -Gruppe im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum, die Massenspektren sind gekennzeichnet durch die zweimalige Abspaltung von Keten.
6. Die Eigenschaften der aromatischen N,N-Diacylamine wurden durch kinetische Messungen (UV-Spektrophotometrie, NMR-Spektrometrie oder Gaschromatographie) untersucht. Die N,N-Diacylamine sind im sauren Bereich relativ stabil; im alkalischen Bereich werden sie zu den Monoacetamino-Verbindungen hydrolysiert (Reaktion pseudo-1. Ordnung), wobei die Halbwertszeiten mit zunehmender Konzentration der Hydroxylionen (Puffer zwischen pH 8 und pH 11) abnehmen. N,N-Diacetyl-anilin wird schneller hydrolysiert als N,N-Dipropionyl-anilin. Die Halbwertszeiten der Hydrolyse (pH 9) von aromatischen N,N-Diacetylaminen werden durch den aromatischen Rest nur wenig beeinflusst; die Werte für N,N-Diacetylamine verschiedener Aromaten liegen innerhalb einer Zehnerpotenz. - Bei N-Acetyl-N-acyl-anilinen ist das Verhältnis der beiden bei der Hydrolyse entstehenden Säureamide abhängig von der Hydroxylionen-Konzentration (pH-Wert). - Die Halbwertszeit der Acetylierung von aliphatischen Aminen durch N,N-Diacetyl-amino-1-naphthalin hängt von der Substitution am α -C-Atom des Amins ab, sie nimmt bei den Butylaminen zu in der Reihe: n-Butylamine < Isobutylamin < Butyl-2-amin << tert.-Butylamin.
7. N,N-Diacyl-aniline, die als solche keine Acylierung von Aromaten bewirken, liefern mit Zinntetrachlorid kristallisierte 1:1-Komplexe. Diese können Friedel-Crafts-Reaktionen eingehen, so wird Anisol zu entsprechenden p-ständigen Ketonen acyliert (Kochen der Komponenten in Benzol).

8. Die Zinntetrachlorid-mono(N,N-Diacyl-aniline) wurden außer durch ihre analytischen Daten auch durch ihre UV-, IR- und NMR-Spektren charakterisiert. Diese wurden mit denen der entsprechenden N,N-Diacyl-aniline verglichen. Die gefundenen Unterschiede sprechen dafür, daß die Bindung in den Komplexen über die Carbonylgruppen erfolgt.
9. Einige aromatische N,N-Diacetylamine wurden auf ihre genetische Wirkung bei der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* (Test auf Induktion mitotischer Konversionen) geprüft (Professor Dr.Dr. H. Marquardt, Freiburg). Die Verbindungen waren ohne Wirkung; N,N-Diacetyl-anilin erwies sich aber als toxisch.

Literatur

- 1) E.L. Kennaway und I. Hieger: Brit. med. J. 1930, I, 1044.
- 2) Zusammenfassung: J.A. Miller: Cancer Res. 30, 559 (1970)
- 3) Zusammenfassung: V. Wunderlich: Arch. Geschwulstforschung 38, 310 (1971)
- 4) P. Brookes und P.D. Lawley: Biochem. J. 77, 478 (1960)
- 5) R.K. Boutwell, N.H. Colburn und C.C. Muckermann: Ann. N.Y. Acad. Sci. 163, 751 (1969)
- 6) D.F. Heath: Biochem J. 85, 72 (1962)
- 7) H. Bruckrey, R. Preussmann, S. Ivankovic und D. Schmähel: Z. Krebsforsch. 69, 103 (1967)
- 8) nach H. Druckrey: Vortrag am Max-Planck-Institut für Biochemie, München, am 25.1.1972
- 9) R. Schoental: Nature (London) 192, 670 (1961)
- 10) Zusammenfassung: H.-G. Neumann, Klin. Wschr. 48, 959 (1970)
- 11) P.L. Grove und P. Sims: Biochemical Pharmacology 19, 2251 (1970)
- 12) J.K. Selkirk, E. Huberman und Ch. Heidelberger: Biochem. Biophys. Res. Comm. 43, 1010 (1971)
- 13) P.L. Grover, P. Sims, E. Huberman, H. Marquardt, T. Kuroki und Ch. Heidelberger: Proc. Nat. Acad. Sci. , USA, 68, 1098 (1971)
- 14) F. Ulfers und A. von Janson: Ber. dt. chem. Ges. 27, 93 (1894)
- 15) P. Key: Ber. dt. chem. Ges. 26, 2853 (1893)
- 16) A. Bistraycki und F. Ulfers: Ber. dt. chem. Ges. 27, 91 (1894)
- 17) J.J. Sudborough: J. chem. Soc. (London) 79, 533 (1901)
- 18) P.J. Montagne: Ber. dt. chem. Ges. 51, 1489 (1918)
- 19) L.C. Raiford, R. Taft und H.P. Lankelina: J. amer. Chem. Soc. 46, 2051 (1924)
- 20) J.H. Wilkinson und I.L. Finar: J. chem. Soc. (London) 1946 115
- 21) R.P. Mariella und K.H. Brown: J. Org. Chem. 36, 735 (1971)

- 22) A.P.N. Franchimont und J.V. Dubsky: Rec. trav.-chim. Pays-Bas 30, 183 (1911)
- 23) R.A.B. Bannard: Can. J. Chemistry 42, 744 (1964)
- 24) B. Witkop und J.B. Patrick: J. Am. chem. Soc. 74, 3861 (1952)
- 25) P. Key: Ber. dt. chem. Ges. 26, 2851 (1893)
- 26) C. Blacher: Ber. dt. chem. Ges. 28, 2352 (1895)
- 27) H.L. Wheeler: J. Amer. chem. Soc. 18, 695 (1896)
- 28) K. Heyns und W. Pyrus: Chem. Ber. 88, 678 (1955)
- 29) G. Friebe und B. Rassow: J. prakt. Chemie 2, 455 (1963)
- 30) M. Sakakibara und M. Mutsui: Agr. Biol. Chem. 37, 1139 (1973)
- 31) A. Oppenheim und S. Pfaff: Ber. dt. chem. Ges. 7, 624 (1874)
- 32) A. Piccinini: Ber. dt. chem. Ges. 28R, 113 (1895)
- 33) R.A. Friedel und M. Orchin: Ultraviolet Spectra of Aromatic Compounds. J. Wiley & Sons Inc., New York, Chapman & Hall, Ltd., London, 1951
- 34) J.F. Grover, P.W. Jeefs und D.W. Rustidge: J. chem. Soc. (London) 1956, 1956
- 35) R.A. Abramovitch: J. chem. Soc. (London) 1957, 1413
- 36) D.H. Williams und I. Fleming: "Spektroskopische Methoden der organischen Chemie", G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1971, 5. Auflage
- 37) Literatur s. J.T. Clarc, E. Pretsch und S. Sternhall, "¹³C-Kernresonanzspektroskopie", Akadem. Verlagsgesellschaft, Frankfurt a.M., 1973
- 38) G. Spitteller: "Massenspektrometrische Strukturanalyse organischer Verbindungen", Verlag Chemie, Weinheim, 1966
- 39) L.J. Bellamy: "Ultrarot-Spektrum und Konstitution", 2. Auflage, O. Dietrich Steinkopf Verlag, Darmstadt
- 40) P. Brown und C. Djerassi: Angew. Chem. 79, 481 (1967)
- 41) A.A. Frost und R.G. Pearson: "Kinetik und Mechanismen homogener chemischer Reaktionen", Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr., 1. Auflage, 1964
- 42) F.D. Chattaway: J. Chem. Soc. 84, 386 (1904)
- 43) A. Angel: J. Chem. Soc. (London) 101, 515 (1912)

- 44) S.A. Abbas und W.J. Hickinbotton: J. Chem. Soc. (London) 1966 C, 1305
- 45) A.W. Chapman: J. Chem. Soc. (London) 127, 2818 (1925)
- 46) Y. Kanaoka, T. Tsuji, K. Itoh und K. Koyama: Chem. Pharm. Bull. 21, 453 (1973)
- 47) C.A. Olah: Friedel-Crafts and Related Reactions, Interscience, New York 1963, Vol. 1, S. 91, 665
- 48) L. Gattermann, R. Ehrhardt und H. Maisch: Ber. dtsch. chem. Ges. 23, 1199 (1890)
- 49) E. Ney, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 2445 (1888)
- 50) R.C. Aggarwal und P.P. Singh: Z. anorgan. allgem. Chem. 332, 104 (1964)
- 51) Zusammenfassung: T. Taneka: Organometall. Chem. Rev. A 5, 1 (1970)
- 52) Zusammenfassung: B. Chevrier und R. Weiss: Angew. Chem. 86, 12 (1974)
- 53) H. Marquardt: Naturwissenschaftl. Rundschau 21, 52 (1968)
- 54) H. Marquardt, F.K. Zimmermann, H. Dannenberg, H.-G. Neumann, A. Bodenberger und M. Metzler: Z. Krebsforsch. 74, 412 (1970)
- 55) E. Stahl: "Dünnschichtchromatographie", Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1967
- 56) M.P. Freundler: Bull. Soc. Chim. France 31, 621 (1904)

Lebenslauf

Am 2. Mai 1947 wurde ich als Sohn des Braumeisters Lorenz Mamos und seiner Ehefrau Anna, geb. Haralambopoulos in Patras / Griechenland geboren.

Von Oktober 1953 bis Juli 1959 besuchte ich die Volksschule in Patras. Von Oktober 1959 bis Juli 1964 besuchte ich das Gymnasium in Patras und von Oktober 1964 bis Juli 1965 das Gymnasium in Athen. Im Juli 1965 legte ich die Reifeprüfung ab. Im März 1966 bestand ich die Prüfung zur Feststellung der Hochschulreife im Studienkolleg München.

Im Sommersemester 1966 begann ich mit dem Studium der Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich im Juli 1968 die Diplom-Vorprüfung und im Februar 1971 die Diplom-Hauptprüfung ablegte.

Von April 1971 bis Januar 1972 fertigte ich am Max-Planck-Institut für Biochemie, München, meine Diplomarbeit und daraufhin bis zum Sommer 1974 meine Doktorarbeit an.

